

0MHz, CDCl₃) δ 1.89-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 2.53(3H,s), 3.17(3H,s), 3.25-3.53(2H,m), 3.69(1H,br), 4.53(1H,br), 5.01(2H,s), 6.28-6.42(3H,m), 6.77(1H,dd,J=3.7,1.1Hz), 7.11(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,t,J=3.8Hz), 7.63(1H,s), 8.02(1H,s). IR(KBr)1595,1561,1518,1495,1439,1424,1406,1194,1161,729cm⁻¹.]

【0176】

実施例 150

(化合物 150 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(510mg, 1.34mmol)の THF(15ml)溶液に炭酸カリウム(740mg)及びアセチルブロミド(0.29ml)を加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 150)(439mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.80-1.98(2H,m), 1.93(3H,s), 2.46(3H,s), 3.04(3H,s), 3.08-3.17(1H,m), 3.33-3.46(1H,m), 5.93(1H,dd,J=8.0,6.4Hz), 6.70(1H,t,J=2.2Hz), 6.79-6.83(2H,m), 6.93-7.00(2H,m), 7.12(1H,ddd,J=8.1,2.0,0.9Hz), 7.23-7.34(2H,m), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1661,1593,1557,1485,1472,1426,1406,1385,1325,1306,1221cm⁻¹.

【0177】

実施例 151

(化合物 151 の製造)&実施例 156(化合物 156

【0176】

Working Example 150

(Production of compound 150)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (740 mg) and acetyl bromide (0.29 ml) was added to THF (15 ml) solution of [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (510 mg, 1.34mmol).

mixture 2 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (200 ml) was added.

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate=1:1*ethylacetate*ethylacetate:ethanol=20:1), N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-N- it acquired (2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) acetamide (compound 150) (439 mg) as amorphous.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); δ 1.80 - 1.98 (2 H, m), 1.93 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 3.04 (3 H, s), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 3.33 - 3.46 (1 H, m), 5.93 (1 H, dd, J=8.0, 6.4Hz), 6.70 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.79 - 6.83 (2 H, m), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 7.12 (1 H, ddd, J=8.1, 2.0, 0.9Hz), 7.23 - 7.34 (2 H, m), 7.98 (1 H, s).

IR (KBr) 1661, 1593, 1557, 1485, 1472, 1426, 1406, 1385, 1325, 1306 and 1221 cm⁻¹.

【0177】

Working Example 151

(Production of compound 151) & Working Example 156

の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(390mg, 1.06mmol)の THF(20ml)溶液に炭酸カリウム(735mg)及びアセチルブロミド(0.31ml)を加えた。

混合物を室温で 11.5 時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルでそれぞれ再結晶を行い、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 151)(68mg)及び N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 156)(151mg)をそれぞれ無色結晶として得た。

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

mp163-164 deg C.

元素分析値 $C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 64.57; H, 5.21; N, 13.28.

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.84-1.94(2H, m), 1.94(3H, s), 2.44(3H, s), 3.21(1H, br), 3.42(1H, br), 5.21(1H, brs), 5.97(1H, t, J=6.7Hz), 6.71(1H, s), 6.80-6.84(2H, m), 6.94(1H, t, J=2.1Hz), 6.99(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.12(1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.28(1H, t, J=7.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 8.09(1H, s).

IR(KBr) 1661, 1595, 1582, 1487, 1472, 1435, 1385, 1306, 1271, 1219 cm^{-1} .

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリ

(Production of compound 156)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (735 mg) and acetyl bromide (0.31 ml) was added to the THF (20 ml) solution of [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (390 mg, 1.06mmol).

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature.

Including ethanol (5.0 ml), mixture 10 min was agitated with the room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane:ethylacetate = 1:1*ethylacetate*ethylacetate:ethanol = 20:1*10:1), furthermore did recrystallization respectively with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl)-N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] acetamide (compound 151) (68 mg) and N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) acetamide (compound 156) (151 mg) respectively as colorless crystal.

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) acetamide

mp163-164deg C.

elemental analysis values

$C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.1H_2O$ doing

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 64.57; H, 5.21; N, 13.28.

1H -nmr (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.84-1.94 (2 H, m), 1.94 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 3.21 (1 H, br), 3.42 (1 H, br), 5.21 (1 H, brs), 5.97 (1 H, t, J=6.7Hz), 6.71 (1 H, s), 6.80-6.84 (2 H, m), 6.94 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.99 (1 H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.12 (1 H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.28 (1 H, t, J=7.7Hz), 7.31 (1 H, t, J=7.6Hz), 8.09 (1 H, s).

IR (KBr) 1661, 1595, 1582, 1487, 1472, 1435, 1385, 1306, 1271 and 1219 cm^{-1} .

N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3

ド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド

mp114-116 deg C.

元素分析値 $C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.1H_2O$ と
して

Calcd: C, 63.67; H, 5.17; N, 12.38.

Found: C, 63.43; H, 4.97; N, 12.64.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.81-1.92(1H, m), 1.95(3H, s), 2.06-2.14(1H, m), 2.58(3H, s), 2.61(3H, s), 3.54(1H, ddd, J=13.6, 10.0, 3.5Hz), 4.01(1H, ddd, J=13.6, 6.2, 4.1Hz), 5.99(1H, t, J=7.7Hz), 6.63(1H, brs), 6.74(1H, d, J=6.0Hz), 6.81(1H, d, J=7.8Hz), 6.94(1H, t, J=2.1Hz), 6.99(1H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz), 7.14(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz), 7.28(1H, t, J=8.1Hz), 7.32(1H, t, J=8.1Hz), 8.51(1H, s).

IR(KBr) 1669, 1584, 1545, 1472, 1435, 1370, 1308, 1269, 1221 cm^{-1} .

【0178】

実施例 152

(化合物 152 の製造)

8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.11g, 14.1mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(9.26g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(267mg)をトルエン(105ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 24 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(300ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(70ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(1.77g)及び酢酸(2.5ml)を加えた。

混合物を室温で 11 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた後、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

-d] pyrimidine -5-yl) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] acetamide

mp114-116deg C.

elemental analysis values

$C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.1H_2O$ doing

Calcd: C, 63.67; H, 5.17; N, 12.38.

Found: C, 63.43; H, 4.97; N, 12.64.

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1.81 - 1.92 (1 H, m), 1.95 (3 H, s), 2.06 - 2.14 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 3.54 (1 H, ddd, J=13.6, 10.0, 3.5Hz), 4.01 (1 H, ddd, J=13.6, 6.2, 4.1Hz), 5.99 (1 H, t, J=7.7Hz), 6.63 (1 H, brs), 6.74 (1 H, d, J=6.0Hz), 6.81 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.94 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.99 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz), 7.14 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.32 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.51 (1 H, s).

IR (KBr) 1669, 1584, 1545, 1472, 1435, 1370, 1308, 1269 and 1221 cm^{-1} .

[0178]

Working Example 152

(Production of compound 152)

8 - (3 -hydroxypropyl) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on (3.11 g, 14.1mmol), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (9.26 g) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (267 mg) was mixed to toluene (105 ml).

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (300 ml) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (30 ml), the water (30 ml) and you washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (70 ml).

cyano tri hydro sodium borate (1.77 g) and acetic acid (2.5 ml) was added.

mixture 11 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml), 0.5 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml), water (150 ml) and it washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-1-プロパノール(化合物 152)(2.35g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 $C_{23}H_{25}N$
 $IN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

elemental analysis values
 $C_{23}H_{25}N$
 doing

Calcd: C, 63.66; H, 6.04; N, 12.91.

Found: C, 63.47; H, 6.15; N, 12.68.

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.79(2H, quintet, J=5.3Hz), 1.94-2.16(2H, m), 2.49(3H, s), 3.27-3.54(4H, m), 3.76(2H, t, J=5.3Hz), 3.71-3.79(1H, m), 4.53(1H, q, J=4.4Hz), 5.12(1H, t-like), 6.34-6.48(3H, m), 6.92(1H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz), 7.01(1H, t, J=2.2Hz), 7.06(1H, ddd, J=7.9, 2.0, 1.1Hz), 7.17(1H, t, J=7.7Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz), 8.06(1H, s).

IR(KBr) 1593, 1557, 1520, 1489, 1472, 1431, 1223, 1152 cm^{-1} .

[0179]

実施例 153

(化合物 153 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(244mg, 0.57mmol), 2-モルホリノエチルアミン(112mg), WSC(165mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(132mg)を DMF(10 ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(化合物 153)(243mg)を無色結晶として得た。

mp161-162 deg C.

元素分析値 $C_{28}H_{33}N_6O_3$ として

[shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=4:1*ethylacetate*ethylacetate:ethanol=20:1*10:1), 3-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]-1-propanol it acquired (compound 152) (2.35 g) as amorphous.

Calcd: C, 63.66; H, 6.04; N, 12.91.

Found: C, 63.47; H, 6.15; N, 12.68.

1H -nmr (200 MHz, $CDCl_3$); δ 1.79 (2 H, quintet, J=5.3Hz), 1.94 - 2.16 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.27 - 3.54 (4 H, m), 3.76 (2 H, t, J=5.3Hz), 3.71 - 3.79 (1 H, m), 4.53 (1 H, q, J=4.4Hz), 5.12 (1 H, t-like), 6.34 - 6.48 (3 H, m), 6.92 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.2Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 1.1Hz), 7.17 (1 H, t, J=7.7Hz), 7.25 (1 H, t, J=7.9Hz), 8.06 (1 H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1520, 1489, 1472, 1431, 1223 and 1152 cm^{-1} .

[0179]

Working Example 153

(Production of compound 153)

2-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl] acetic acid (244 mg, 0.57mmol), 2-morpholino ethylamine (112 mg), mixing WSC (165 mg) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (132 mg) to DMF (10 ml), 15 hours it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (100 ml), water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=1:2*ethylacetate), furthermore did recrystallization from ethylacetate, 2-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]-N- itacquired (2-morpholino ethyl) acetamide (compound 153) (243 mg) as colorless crystal.

mp161-162deg C.

elemental analysis values

$C_{28}H_{33}N_6O_3$
 doing

Calcd:C,62.62;H,6.19;N,15.65.

Found:C,62.56;H,6.11;N,15.59.

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) δ 1.99-2.17(2H,m), 2.37-2.46(6H,m), 2.49(3H,s), 3.32-3.67(8H,m), 3.86(1H,t,J=6.4Hz), 4.20(1H,d,J=15.4Hz), 4.33(1H,d,J=15.6Hz), 4.56(1H,br), 6.34-6.47(3H,m), 6.71(1H,br), 6.91(1H,ddd,J=8.0,3.2,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.04-7.08(1H,m), 7.17(1H,t,J=7.9Hz), 7.25(1H,t,J=7.9Hz), 8.13(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1559,1516,1489,1472,1429,1337,1267,1223,1150,1117cm⁻¹.

【0180】

実施例 154

(化合物 154 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(250mg、0.59mmol)、N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アミン(113mg)、WSC(168mg)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水合物(135mg)をDMF(10ml)に混合させ、室温で15時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アセトアミド(化合物 154)(233mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₂₉H₃₅N₃O₂

として

elemental analysis values

C₂₉H₃₅N₃O₂*H₂O doing

Calcd:C,62.98;H,6.74;N,15.19.

Found:C,62.63;H,6.73;N,14.97.

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃)syn 体及び anti 体の混合物 δ 1.64-1.80(4H,m), 2.00-2.12(4H,m), 2.28and2.30(3H,s), 2.42and2.44(3H,s), 2.86and2.97(3H,s), 2.86-2.97(2H,br), 3.31-3.38(1H,m), 3.61-3.65(1H,m), 4.04-4.29(2H,m), 4.44(1H,br), 4.56(1H,m), 4.66-4.74(1H,m), 6.34-6.37(2H,m), 6.46(1H,d,J=7.8Hz), 6.89-6.94(1H,m), 7.01-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=9.2Hz), 7.24(1H,t,J=

Calcd:C, 62.62;H, 6.19;N, 15.65.

Found:C, 62.56;H, 6.11;N, 15.59.

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;de 1.99 - 2.17 (2 H, m) , 2.37 - 2.46 (6 H, m) , 2.49 (3 H, s) , 3.32 - 3.67 (8 H, m) , 3.86 (1 H, t, J=6.4Hz) , 4.20 (1 H, d, J=15.4Hz) , 4.33 (1 H, d, J=15.6Hz) , 4.56 (1 H, br) , 6.34 - 6.47 (3 H, m) , 6.71 (1 H, br) , 6.91 (1 H, ddd, J=8.0, 3.2, 1.0Hz) , 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz) , 7.04 - 7.08 (1 H, m) , 7.17 (1 H, t, J=7.9Hz) , 7.25 (1 H, t, J=7.9Hz) , 8.13 (1 H, s) .

IR (KBr) 1669, 1586, 1559, 1516, 1489, 1472, 1429, 1337, 1267, 1223,1150 and 1117 cm⁻¹.

[0180]

Working Example 154

(Production of compound 154)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (250 mg , 0.59mmol) , N- methyl -N- (1 -methyl -4-bipyridinyl) amine (113 mg) , mixing WSC (168 mg) and 1-hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (135 mg) to DMF (10 ml) , 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml) , water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:1*1:2) , 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N- methyl -N- it acquired (1 -methyl -4- bipyridinyl) acetamide (compound 154) (233 mg) as amorphous .

Calcd:C, 62.98;H, 6.74;N, 15.19.

Found:C, 62.63;H, 6.73;N, 14.97.

mixture ;de 1.64 of¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) syn body and anti body - 1.80 (4 H, m) , 2.00 - 2.12 (4 H, m) , 2.28 and 2.30 (3 H, s) , 2.42 and 2.44 (3 H, s) , 2.86 and 2.97 (3 H, s) , 2.86 - 2.97 (2 H, br) , 3.31 - 3.38 (1 H, m) , 3.61 - 3.65 (1 H, m) , 4.04 - 4.29 (2 H, m) , 4.44 (1 H, br) , 4.56 (1 H, m) , 4.66 - 4.74 (1 H, m) , 6.34 - 6.37 (2 H, m) , 6.46 (1 H, d, J=7.8Hz) , 6.89 - 6.94 (1 H, m) , 7.01 - 7.07 (2 H, m) , 7.15 (1 H, t, J=9.2Hz) , 7.24 (1

7.8Hz), 8.07(1H,s).

IR(KBr)1645,1593,1557,1512,1472,1427,1223,1150 cm^{-1} .

【0181】

実施例 155

(化合物 155 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(209mg, 0.49mmol)、4-モルホリノブチルアミン(490mg)、WSC(189mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(151mg)を DMF(10 ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1 ついで酢酸エチル:エタノール=20:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=20:2:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(4-モルホリノブチル)アセトアミド(化合物 155)(119 mg)を無色結晶として得た。

mp156-158 deg C.

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClN}_6\text{O}_3$ として

Calcd:C,63.76;H,6.60;N,14.87.

Found:C,63.51;H,6.58;N,14.79.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.54(4H,m), 2.01-2.13(2H,m), 2.33(2H,br), 2.41(4H,t,J=4.6Hz), 2.48(3H,s), 3.28(2H,q-like), 3.48(1H,br), 3.58-3.63(1H,m), 3.70(4H,t,J=4.6Hz), 3.91(1H,t,J=5.8Hz), 4.17(1H,d,J=15.8Hz), 4.26(1H,d,J=15.4Hz), 4.56(1H,br), 6.36-6.47(3H,m), 6.62(1H,t-like), 6.92(1H,d,J=7.8Hz), 7.01-7.08(2H,m), 7.17(1H,t,J=8.2Hz), 7.25(1H,t,J=8.4Hz), 8.18(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1559,1520,1489,1472,1435,1223,1150,1115 cm^{-1} .

【0182】

H, t, J=7.8Hz), 8.07 (1 H, s).

IR (KBr) 1645, 1593, 1557, 1512, 1472, 1427, 1223 and 1150 cm^{-1} .

[0181]

Working Example 155

(Production of compound 155)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (209 mg , 0.49mmol), 4 -morpholino butylamine (490 mg), mixing WSC (189 mg) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (151 mg) to DMF (10 ml), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml),water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =2:1*1:one it is, with ethylacetate :ethanol =20:1*ethylacetate :ethanol :triethylamine =20:2:1), furthermore did recrystallization from ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-acquired (4 -morpholino butyl) acetamide (compound 155) (119 mg) as colorless crystal .

mp156-158deg C.

elemental analysis values

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClN}_6\text{O}_3$ doing

Calcd:C, 63.76;H, 6.60;N, 14.87.

Found:C, 63.51;H, 6.58;N, 14.79.

$^1\text{H-nmr}$ (200 MHz , CDCl_3); δ 1.50 - 1.54 (4 H , m), 2.01 - 2.13 (2 H , m), 2.33 (2 H , br), 2.41 (4 H , t , J=4.6Hz), 2.48(3 H , s), 3.28 (2 H , q-like), 3.48 (1 H , br), 3.58 - 3.63 (1 H , m), 3.70 (4 H , t , J=4.6Hz), 3.91 (1 H , t , J=5.8Hz), 4.17 (1 H , d , J=15.8Hz), 4.26(1 H , d , J=15.4Hz), 4.56 (1 H , br), 6.36 - 6.47 (3 H , m), 6.62 (1 H , t-like), 6.92 (1 H , d , J=7.8Hz), 7.01 - 7.08 (2 H , m), 7.17(1 H , t , J=8.2Hz), 7.25 (1 H , t , J=8.4Hz), 8.18 (1 H , s).

IR (KBr) 1669, 1586, 1559, 1520, 1489, 1472, 1435, 1223, 1150 and 1115 cm^{-1} .

[0182]

実施例 157

(化合物 157 の製造)

3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-1-プロパノール(412mg、0.97mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解させ、デス-マーチン試薬(617mg)を加えた。

混合物を室温で 6 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を 0.2M チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピルアルデヒド(58mg)を粗アモルファスとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピルアルデヒド(50mg、0.12mmol)を 1,2-ジクロロエタン(2.0ml)に溶解させ、1-アセチルピペラジン(23mg)を加えた。

混合物を室温で 3 時間攪拌した。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(75mg)及び酢酸(1 滴)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(30ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)及び飽和食塩水(10ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:3)で精製し、N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 157)(20mg)をアモルファスとして得た。

Working Example 157

(Production of compound 157)

3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] - 1 -propanol melting (412 mg , 0.97mmol) in dichloromethane (10 ml), it added Dess-Martin reagent (617 mg).

mixture 6 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml) was added.

mixture 0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (50 ml), water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane :ethylacetate =1:1 *ethylacetate *ethylacetate :ethanol =20:1) , 3 - it acquired [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl aldehyde (58 mg) roughly as amorphous .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

3 - 1 and 2 -dichloroethane melting [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl aldehyde (50 mg , 0.12 mmol) in (2.0 ml) , 1 -acetyl piperazine itadded (23 mg).

mixture 3 min was agitated with room temperature .

triaceoxy hydro sodium borate (75 mg) and acetic acid (1 drop) was added.

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (30 ml) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml) , water (10 ml) and was washed with saturated saline (10 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1*1:3) , N- [8 - [3 - (4 -acetyl -1- piperaziny) propyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amine (compound 157) (20 mg) as amorphous .

元素分析値 $C_{29}H_{35}ClN_6O_2 \cdot H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{29}H_{35}ClN_6O_2 \cdot H_2O$ doing

Calcd: C, 62.97; H, 6.74; N, 15.19.

Calcd: C, 62.97; H, 6.74; N, 15.19.

Found: C, 63.14; H, 6.71; N, 15.02.

Found: C, 63.14; H, 6.71; N, 15.02.

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 1.78-2.09(4H, m), 2.09(3H, s), 2.38-2.48(6H, m), 2.45(3H, s), 3.31-3.71(9H, m), 4.50(1H, br), 6.33-6.47(3H, m), 6.89-6.94(1H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.4Hz), 7.24(1H, t, J=8.4Hz), 8.03(1H, s).

1H -nmr (200 MHz, $CDCl_3$); δ 1.78 - 2.09 (4 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.38 - 2.48 (6 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.31 - 3.71 (9 H, m), 4.50 (1 H, br), 6.33 - 6.47 (3 H, m), 6.89 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz), 8.03 (1 H, s).

IR (KBr) 1634, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223, 1150, 999, 731 cm^{-1} .

IR (KBr) 163, 415, 931, 557, 151, 414, 891, 472, 142, 912, 231, 150, 999, 731 cm^{-1} .

【0183】

[0183]

実施例 158

Working Example 158

(化合物 158 の製造)

(Production of compound 158)

8-[3-[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(98mg, 0.26mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(336mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(5.0mg)をトルエン(5.0ml)に混合させた。

8 - [3 - [4 - (2 - furoyl) piperazine -1- yl] propyl] - 2 - methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on (98 mg, 0.26mmol), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (336 mg) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (5.0 mg) was mixed to toluene (5.0 ml).

混合物を 125 deg C で 22 時間攪拌した。

mixture 22 hours was agitated with 125 deg C.

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

After adding ethylacetate (150 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (20 ml), the water (20 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(2.5ml)に溶解させた。

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the methanol (2.5 ml).

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(32mg)及び酢酸(0.08ml)を加えた。

cyano tri hydro sodium borate (32 mg) and acetic acid (0.08 ml) was added.

混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature.

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(50ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (50 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml), water (20 ml) and it washed with saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[3-[4-(2-フロイル)-1-ピペラジニル]プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate =3:1 *ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [3 - [4 - (2 - furoyl) - 1 - piperazinyl] propyl] - 2 - methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 158) (86 mg) as amorphous.

物 158)(86mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.83(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.89-1.97(1H,m), 2.02-2.13(1H,m), 2.43(2H,t,J=7.5Hz), 2.45(3H,s), 2.52(4H,t,J=4.8Hz), 3.32-3.39(1H,m), 3.45-3.53(1H,m), 3.69(2H,t,J=7.2Hz), 3.82(5H,br), 4.49(1H,brs), 6.34-6.38(2H,m), 6.43-6.49(2H,m), 6.91(1H,dd,J=8.3,2.3Hz), 6.99-7.07(3H,m), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.48(1H,s), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1296,1269,1223,1150,733cm⁻¹.

【0184】

実施例 159

(化合物 159 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(1-ピペラジニル)アセトアミド(560mg, 1.14mmol)の THF 溶液(12ml)にボラン-THF 錯体(1.02M, 16.7ml)を加えた。

混合物を 65 deg C で 6 時間攪拌した。

濃塩酸(2.5ml)を 0 deg C で徐々に加えた後、その混合物を 65 deg C で 30 分間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水(15 ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml 及び 30ml×5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 159)(438mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) δ 1.85-1.98(1H,m), 2.06-2.17(1H,m), 2.45(3H,s), 2.54-2.60(6H,m), 2.87(4H,t,J=5.0Hz), 3.31-3.59(3H,m), 3.82-3.92(2H,m), 4.49(1H,br), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1586,1557,1516,1489,1472,1431,1337,1

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.83 (2 H, quintet, J=7.4Hz), 1.89 - 1.97 (1 H, m), 2.02 - 2.13 (1 H, m), 2.43 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.45 (3 H, s), 2.52 (4 H, t, J=4.8Hz), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.45 - 3.53 (1 H, m), 3.69 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.82 (5 H, br), 4.49 (1 H, brs), 6.34 - 6.38 (2 H, m), 6.43 - 6.49 (2 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 6.99 - 7.07 (3 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.48 (1 H, s), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr)

1,593,155,715,141,489,147,214,291,296,126,912,231,150,733 cm⁻¹.

【0184】

Working Example 159

(Production of compound 159)

2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy) anilino] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 8 (5 H) - yl] - N - borane - THF complex (1.02 M, 16.7 ml) was added to THF solution (12 ml) of (1 - piperaziny) acetamide (560 mg , 1.14 mmol).

mixture 6 hours was agitated with 65 deg C.

concentrated hydrochloric acid (2.5 ml) after adding gradually with 0 deg C, mixture 30 min was agitated with 65 deg C.

It neutralized with saturated sodium bicarbonate * aqueous solution , added water (15 ml).

mixture was extracted with ethylacetate (100 ml and 30 ml X 5).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1*ethylacetate :ethylacetate :ethanol =20:1), N - [3 - (3 - chlorophenoxy) phenyl] - 2 - methyl - 8 - [2 - (1 - piperaziny) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido it acquired the [2 and 3 - d] pyrimidine - 5 - amine (compound 159) (438 mg) as oyl .

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); δ 1.85 - 1.98 (1 H, m), 2.06 - 2.17 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.54 - 2.60 (6 H, m), 2.87 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.31 - 3.59 (3 H, m), 3.82 - 3.92 (2 H, m), 4.49 (1 H, br), 6.32 - 6.47 (3 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz), 8.01 (1 H, s), NH has not done identification .

IR (KBr)

1,586,155,715,161,489,147,214,311,337,122,311,501,053,999

223,1150,1053,999cm⁻¹.

[0185]

実施例 160

(化合物 160 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(180mg、0.38mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.13ml)を加えた後、アセチルクロリド(0.029ml)を 0 deg C で加えた。

混合物を 0 deg C で 30 分間攪拌した。

エタノール(0.5ml)を 0 deg C で加え、5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(20ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 160)(88mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) δ 1.87-2.17(2H,m), 2.08(3H,s), 2.45(3H,s), 2.51(4H,t,J=5.3Hz), 2.60(2H,t,J=6.8Hz), 3.31-3.48(4H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.63-3.91(3H,m), 4.50(1H,br), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.2,1.1Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.2Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1634,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1252,1223,1148,999,731cm⁻¹.

[0186]

実施例 161

(化合物 161 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(254mg、0.53mmol)を THF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシア

cm^{⁻¹}.

[0185]

Working Example 160

(Production of compound 160)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (180 mg , 0.38mmol) in THF (5.0 ml) , after adding triethylamine (0.13 ml) , it added acetyl chloride (0.029 ml)with 0 deg C.

mixture 30 min was agitated with 0 deg C.

It added ethanol (0.5 ml) with 0 deg C, 5 min agitated.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml) .

water layer was extracted with ethylacetate (20 ml) .

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1*ethylacetate) , N- [8 - [2 - (4 -acetyl -1- piperazinyl) ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amine (compound 160) (88 mg) as oyl .

^¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;de 1.87 - 2.17 (2 H , m) , 2.08 (3 H , s) , 2.45 (3 H , s) , 2.51 (4 H , t , J=5.3Hz) , 2.60 (2 H , t , J=6.8Hz) , 3.31 - 3.48 (4 H , m) , 3.51 - 3.60 (2 H , m) , 3.63 - 3.91 (3 H , m) , 4.50 (1 H , br) , 6.32 - 6.47 (3 H , m) , 6.91 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.2 , 1.1Hz) , 7.00 - 7.08 (2 H , m) , 7.16 (1 H , t , J=8.2Hz) , 7.24 (1 H , t , J=8.1Hz) , 8.03 (1 H , s) .

IR (KBr)

1,634,159,315,571,514,148,914,721,429,125,212,231,148,999,731 cm^{⁻¹}.

[0186]

Working Example 161

(Production of compound 161)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (254 mg , 0.53mmol) after melting, ethyl isocyanate (0.046 ml) was added to THF (5.0

ナート(0.046ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

メタノール(0.20ml)を加え、10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-N-エチル-1-ピペラジincarboxamides (化合物 161)(188mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) δ 1.14(3H,t,J=7.3Hz), 1.91-1.97(1H,m), 2.08-2.17(1H,m), 2.45(3H,s), 2.52(4H,t,J=5.0Hz), 2.59(2H,t,J=6.6Hz), 3.20-3.57(8H,m), 3.74-3.93(3H,m), 4.40(1H,br), 4.50(1H,br), 6.33-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.1, 2.2,1.1Hz), 7.00-7.09(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.6Hz), 7.24(1H,t,J=7.9Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1601,1557,1539,1489,1472,1431,1256,1223,1150cm⁻¹.

[0187]

実施例 162

(化合物 162 の製造)

4-[2-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)エチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl (5.05g, 13.4mmol), 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(8.86g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(256mg)をトルエン(75ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 24 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(75ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(1.69g)及び酢酸(2.8ml)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml×3)、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

ml).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Including methanol (0.20 ml), 10 min it agitated.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatografii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1*1:1*1:2*ethylacetate), 4 - [2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] ethyl] -N- ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 161) (188 mg) as amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃);de 1.14 (3 H, t, J=7.3Hz), 1.91 - 1.97 (1 H, m), 2.08 - 2.17 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.52(4 H, t, J=5.0Hz), 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.20 - 3.57 (8 H, m), 3.74 - 3.93 (3 H, m), 4.40 (1 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.33 -6.47 (3 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.00 - 7.09 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.6Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.9Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1601, 1557, 1539, 1489, 1472, 1431, 1256, 1223 and 1150 cm⁻¹.

[0187]

Working Example 162

(Production of compound 162)

4 - [2 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) ethyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (5.05 g, 13.4mmol), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (8.86 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (256 mg) was mixed to toluene (75 ml).

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (500 ml) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (75 ml), the water (75 ml) and you washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (75 ml).

cyano tri hydro sodium borate (1.69 g) and acetic acid (2.8 ml) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (500 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml X 3), water (100 ml) and it washed with saturated saline (75 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl it acquired (compound 162) (5.71g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 $C_{31}H_{39}ClN_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 63.31; H, 6.85; N, 14.29.

Found: C, 63.06; H, 6.93; N, 14.26.

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.46(9H, s), 1.93-2.12(2H, m), 2.46(3H, s), 2.48(4H, t, J=5.2Hz), 2.58(2H, t, J=6.6Hz), 3.39(4H, t, J=5.2Hz), 3.36-3.57(2H, m), 3.68-3.91(3H, m), 4.51(1H, br), 6.33-6.46(3H, m), 6.91(1H, ddd, J=8.3, 2.4, 1.0Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.6Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 8.03(1H, s).

IR(KBr) 1699, 1593, 1557, 1520, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173, 1148 cm^{-1} .

【0188】

実施例 163

(化合物 163 の製造)

N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(143mg, 0.27mmol)を DMF(2.5ml)に溶解させ、水素化ナトリウム(60%:24mg)を 0 deg C で加えた。

混合物を 0 deg C で 10 分間攪拌した。

臭化アセチル(44 μ l)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 3 日間攪拌した。

エタノール(2.0ml)を加え、室温で 30 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(50 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エ

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane :ethylacetate =2:1*ethylacetate :ethanol =20:1) , 4 - [2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] ethyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 162) (5.71 g) as amorphous .

elemental analysis values C₃₁

H₃₉ClN₆O₃*0.5H₂O doing

Calcd: C, 63.31 ; H, 6.85; N, 14.29.

Found: C, 63.06; H, 6.93; N, 14.26.

1H -nmr (200 MHz , $CDCl_3$); δ 1.46 (9 H , s) , 1.93 - 2.12 (2 H , m) , 2.46 (3 H , s) , 2.48 (4 H , t , J=5.2Hz) , 2.58 (2 H , t , J=6.6Hz) , 3.39 (4 H , t , J=5.2Hz) , 3.36 - 3.57 (2 H , m) , 3.68 - 3.91 (3 H , m) , 4.51 (1 H , br) , 6.33 - 6.46 (3 H , m) , 6.91 (1 H , ddd , J=8.3 , 2.4 , 1.0Hz) , 7.00 - 7.08 (2 H , m) , 7.16 (1 H , t , J=8.6Hz) , 7.24 (1 H , t , J=8.1Hz) , 8.03 (1 H , s) .

IR (KBr) 1699, 1593, 1557, 1520, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173 and 1148 cm^{-1} .

[0188]

Working Example 163

(Production of compound 163)

N - [8 - [2 - (4 -acetyl -1- piperazinyl) ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] -N-melting [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amine (143 mg , 0.27mmol) in DMF (2.5 ml) , it added sodium hydride (60% : 24 mg) with 0 deg C .

mixture 10 min was agitated with 0 deg C .

acetyl bromide (44 ; μ l) was added with 0 deg C .

mixture 3 -day period was agitated with room temperature .

Including ethanol (2.0 ml) , 30 min it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated , under vacuum , ethylacetate (50 ml) was added .

mixture saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (20 ml) , water (20 ml) and was washed with the saturated saline (20 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate

チル=1:2→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 163)(133mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₀H₃₅ClN₆O₃・H₂O として

elemental analysis values

C₃₀H₃₅ClN₆O₃・H₂O₃ doing

Calcd:C,62.01;H,6.42;N,14.46.

Calcd:C, 62.01;H, 6.42;N, 14.46.

Found:C,61.88;H,6.43;N,14.18.

Found:C, 61.88;H, 6.43;N, 14.18.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.81-1.94(2H,m), 1.94(3H,s), 2.08(3H,s), 2.43(3H,s), 2.43-2.51(6H,m), 3.14-3.26(1H,m), 3.38-3.56(6H,m), 3.76-3.90(1H,m), 5.91(1H,t,J=6.8Hz), 6.72(1H,s), 6.80-6.84(2H,m), 6.91-7.00(2H,m), 7.10-7.15(1H,m), 7.23-7.34(2H,m), 7.98(1H,s).

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.81 - 1.94 (2 H, m), 1.94 (3 H, s), 2.08 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.43 - 2.51 (6 H, m), 3.14 - 3.26 (1 H, m), 3.38 - 3.56 (6 H, m), 3.76 - 3.90 (1 H, m), 5.91 (1 H, t, J=6.8Hz), 6.72 (1 H, s), 6.80 - 6.84 (2 H, m), 6.91 - 7.00 (2 H, m), 7.10 - 7.15 (1 H, m), 7.23 - 7.34 (2 H, m), 7.98 (1 H, s).

IR(KBr)1653,1593,1553,1472,1429,1360,1304,1271,1250,1219,999,920,731cm⁻¹.

IR

(KBr)1,653,159,315,531,472,142,913,601,304,127,112,501,219,999,920,731,1593,1553,1472,1429,1360,1304,1271,1250,1219,999,920 and 731 cm⁻¹.

【0189】

【0189】

実施例 164

Working Example 164

(化合物 164 の製造)

(Production of compound 164)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(368mg)をTHF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(610mg)を加えた。

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspensiondesignating [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (368 mg) as THF (10 ml), it added potassium carbonate (610 mg).

混合物を室温で 10 分間攪拌した。

mixture 10 min was agitated with room temperature .

シンナモイルクロリド(108mg)を加えた。

cinnamoyl chloride (108 mg) was added.

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

エタノール(1.0ml)を加えた後、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(75ml)を加えた。

After adding ethanol (1.0 ml), under vacuum , it concentrated, added the ethylacetate (75 ml).

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 164)(263mg)をアモルファスとして得た。

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - [4 - [(E) - 3 -phenyl -2- propenoyl] - 1 -piperazinyl] ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 164) (263 mg) as amorphous .

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.90-1.98(1H,m), 2.07-2.17(1H,m), 2.47(3H,s), 2.56-2.65(6H,m), 3.37-3.41(1H,m), 3.49-3.88(8H,m), 4.51(1H,br s), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.87(1H,d,J=15.6Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.35-7.41(3H,m), 7.51-7.54(2H,m), 7.67(1H,d,J=15.6Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1645,1595,1557,1514,1489,1472,1431,1223,1148,999,764,733cm⁻¹.

[0190]

実施例 165

(化合物 165 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(347mg)を水(6.0ml)及び THF(6.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(576mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(80μl)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、10 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(75ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸エチル(化合物 165)(263mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.88-1.96(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.46(3H,s), 2.50(4H,br), 2.59(2H,t,J=6.6Hz), 3.35-3.55(6H,m), 3.67-3.89(3H,m), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.50(1H,brs), 6.33-6.38(2H,m), 6.44(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.91(1H,dd,J=8.2,2.7Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.06(1H,dt,J=8.1,1.0Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1696,1593,1557,1472,1431,1246,1225,1

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.90 - 1.98 (1 H, m), 2.07 - 2.17 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.56 - 2.65 (6 H, m),3.37 - 3.41 (1 H, m), 3.49 - 3.88 (8 H, m), 4.51 (1 H, brs), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz),6.87 (1 H, d, J=15.6Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.0, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.35 - 7.41 (3 H, m),7.51 - 7.54 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J=15.6Hz), 8.04 (1 H, s).

IR (KBr)

164,515,951,557,151,414,891,472,143,112,231,148,999,764,733 cm⁻¹.

[0190]

Working Example 165

(Production of compound 165)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido water (6.0 ml) andmelting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (347 mg) in THF (6.0 ml) , it added potassium carbonate (576 mg).

ethyl chloroformate (80;μl) was added with 0 deg C.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including ethanol (1.0 ml) , 10 min it agitated.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (75 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1) , 4 - [2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] ethyl] - 1 -piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 165) (263 mg) as oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.50(4 H, br), 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.35 - 3.55 (6 H, m), 3.67 - 3.89 (3 H, m), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.50 (1 H, brs), 6.33 -6.38 (2 H, m), 6.44 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 6.91 (1 H, dd, J=8.2, 2.7Hz), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz), 7.06 (1 H, dt, J=8.1, 1.0Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.03(1 H, s).

IR (KBr) 1696, 1593, 1557, 1472, 1431, 1246, 1225 and

150cm⁻¹.

【0191】

実施例 166

(化合物 166 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(368mg)、4-クロロシンナミル酸(129mg)、炭酸カリウム(667mg)、WSC(247mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(197mg)を DMF(12ml)に混合させ、室温で 12 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、水(50ml×2)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(30ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-[(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペノイル]-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 166)(285mg)をアモルファスとして得た。

元 素 elemental analysis values

分 析 C₃₅H₃₆Cl₂N₆O₂•1.5H₂O

値 C₃₅

H₃₆Cl₂

N₆O₂•

1.5H₂

O とし

て

Calcd:C,62.68;H,5.86;N,12.53.

Found:C,62.89;H,6.15;N,12.17.¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.90-1.97(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.46(3H,s), 2.58-2.65(6H,m), 3.36-3.40(1H,m), 3.49-3.90(8H,m), 4.51(1H,brs), 6.336-6.343(1H,m), 6.38(1H,d,J=7.8Hz), 6.44(1H,d,J=7.8Hz), 6.84(1H,d,J=15.3Hz), 6.91(1H,dd,J=8.1,2.4Hz), 7.00(1H,t,J=2.0Hz), 7.05(1H,d,J=7.5Hz), 7.16(1H,t,J=8.3Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.35(2H,d,J=8.4Hz), 7.45(2H,d,J=8.7Hz), 7.62(1H,d,J=15.6Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1645,1593,1557,1510,1491,1472,1431,1223,1148,733cm⁻¹.

1150 cm⁻¹.

【0191】

Working Example 166

(Production of compound 166)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (368 mg), 4-chloro cinnamyl acid (129 mg), potassium carbonate (667 mg), mixing WSC (247 mg) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (197 mg) to DMF (12 ml), 12 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml),water (50 ml X 2) and it washed with saturated saline (30 ml) .

water layer was extracted with ethylacetate (30 ml) .

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =2:1*1:1*1:2) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [2 - [4 - [(E) - 3 - (4 -chlorophenyl) - 2 -propenoyl] - 1 -piperazinyl] ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 166) (285 mg) as amorphous .

Calcd:C, 62.68;H, 5.86;N, 12.53.

Found:C, 62.89;H, 6.15;N, 12.17.¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ;de 1.90 - 1.97 (1 H , m) , 2.05 - 2.14 (1 H , m) , 2.46 (3 H , s) , 2.58 - 2.65 (6 H , m) , 3.36 - 3.40 (1 H , m) , 3.49 - 3.90 (8 H , m) , 4.51 (1 H , brs) , 6.336 - 6.343 (1 H , m) , 6.38 (1 H , d , J=7.8Hz) , 6.44 (1 H , d , J=7.8Hz) , 6.84 (1 H , d , J=15.3Hz) , 6.91 (1 H , dd , J=8.1 , 2.4Hz) , 7.00 (1 H , t , J=2.0Hz) , 7.05 (1 H , d , J=7.5Hz) , 7.16 (1 H , t , J=8.3Hz) , 7.24 (1 H , t , J=7.8Hz) , 7.35 (2 H , d , J=8.4Hz) , 7.45 (2 H , d , J=8.7Hz) , 7.62 (1 H , d , J=15.6Hz) , 8.04 (1 H , s) .

IR (KBr)

164,515,931,557,151,014,911,472,143,112,231,148,733 cm

[0192]

実施例 167

(化合物 167 の製造)

4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl (2.58 g, 4.45mmol)を酢酸エチル(22ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(22ml)を加えた。

混合物を室温で 14 時間攪拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩 3 水和物(化合物 167)(2.87g)を淡黄色固体として得た。

元素分析値 $C_{26}H_{31}ClN_6O \cdot 4HCl \cdot 3H_2O$ として

Calcd: C, 46.00; H, 6.09; N, 12.38.

Found: C, 45.71; H, 6.04; N, 12.28.

[0193]

実施例 168

(化合物 168 の製造)

N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(125mg, 0.23mmol)をトルエン(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(0.22ml)を加えた。

混合物を 125 deg C で 60 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 168)(110mg)をオイルとして得た。

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.69(2H, quintet, J=7.2Hz), 1.79-2.01(2H, m), 1.94(3H, s), 2.08(3H,

⁻¹.

[0192]

Working Example 167

(Production of compound 167)

4 - [2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy) anilino] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 8 (5 H) - yl] ethyl] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl melting (2.58 g, 4.45mmol) in ethylacetate (22 ml), it added 4 normal hydrochloric acid - ethylacetate (22 ml).

mixture 14 hours was agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, dried, N- [3 - (3 - chlorophenoxy) phenyl] - 2 - methyl - 8 - [2 - (1 - piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 - d] pyrimidine - 5 - amine 4 acetate trihydrate (compound 167) (2.87 g) as the pale yellow solid .

elemental analysis values C₂₆H₃₁CIN₆O₄HCl *3H₂O doing

Calcd: C, 46.00; H, 6.09; N, 12.38.

Found: C, 45.71; H, 6.04; N, 12.28.

[0193]

Working Example 168

(Production of compound 168)

N - [8 - [3 - (4 - acetyl - 1 - piperazinyl) propyl] - 2 - methyl - 5, 6, 7, 8 - tetrahydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 5 - yl] - N - melting [3 - (3 - chlorophenoxy) phenyl] amine (125 mg , 0.23mmol) in toluene (5.0 ml), it added acetic anhydride (0.22 ml).

mixture 60 hours was agitated with 125 deg C.

ethylacetate (50 ml) was added to reaction mixture .

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml), water (20 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:3 *ethylacetate) , N - [8 - [3 - (4 - acetyl - 1 - piperazinyl) propyl] - 2 - methyl - 5, 6, 7, 8 - tetrahydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 5 - yl] - N - it acquired [3 - (3 - chlorophenoxy) phenyl] acetamide (compound 168) (110 mg) as oyl .

¹H-nmr (200 MHz , $CDCl_3$) ; δ 1.69 (2 H , quintet , J=7.2Hz) , 1.79 - 2.01 (2 H , m) , 1.94 (3 H ,

s), 2.26-2.41(6H,m), 2.43(3H,s), 3.10-3.21(1H,m), 3.36-3.53(4H,m), 3.58-3.72(3H,m), 5.90(1H,dd,J=8.4,5.2Hz), 6.71(1H,t-like), 6.79-6.84(2H,m), 6.93(1H,t,J=2.1Hz), 6.98(1H,ddd,J=8.4,2.4,1.0Hz), 7.12(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.0Hz), 7.28(1H,t,J=8.1Hz), 7.30(1H,t,J=8.1Hz), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1653,1593,1553,1485,1472,1427,1373,1306,1271,1221cm⁻¹.

【0194】

実施例 169

(化合物 169 の製造)

4-[3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.80g, 3.04mmol)をメタノール(30ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.38g)及び酢酸(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で 12 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 169)(1.39g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₂H₄₁CIN

6O₃・H₂O として

elemental analysis values

C₃₂H₄₁CIN₆O₃*H₂O doing

Calcd:C,62.89;H,7.09;N,13.75.

Found:C,62.62;H,7.19;N,13.61.

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) δ 1.46(9H,s), 1.74-2.14(4H,m), 2.38-2.43(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32-3.54(2H,m), 3.44(4H,t,J=5.1Hz), 3.67(2H,t,J=7.3Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.48(1H,q-like), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.8,1.9,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1557,1472,1427,1223,1150cm

s), 2.08 (3 H, s), 2.26 - 2.41(6 H, m), 2.43 (3 H, s), 3.10 - 3.21 (1 H, m), 3.36 - 3.53 (4 H, m), 3.58 - 3.72 (3 H, m), 5.90 (1 H, dd, J=8.4, 5.2Hz), 6.71 (1 H, t-like), 6.79 - 6.84 (2 H, m), 6.93 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.98 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 1.0Hz), 7.12 (1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 1.0Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.30 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.98 (1 H, s).

IR (KBr) 1653, 1593, 1553, 1485, 1472, 1427, 1373, 1306, 1271 and 1221 cm⁻¹.

【0194】

Working Example 169

(Production of compound 169)

4 - [3 - [5 - [[3 - (3 - chlorophenoxy) phenyl] imino] - 2 - methyl -6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine -8 (5 H) - yl] propyl] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl (1.80 g, 3.04mmol) was melted in methanol (30 ml).

cyano tri hydro sodium borate (0.38 g) and acetic acid (1.0 ml) was added.

mixture 12 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (300 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml), water (75 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:3 *ethylacetate :ethanol =20:1), 4 - [3 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy) anilino] - 2 - methyl -6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine -8 (5 H) - yl] propyl] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 169) (1.39 g) as amorphous.

Calcd:C, 62.89;H, 7.09;N, 13.75.

Found:C, 62.62;H, 7.19;N, 13.61.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9 H, s), 1.74 - 2.14 (4 H, m), 2.38 - 2.43 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.32 - 3.54 (2 H, m), 3.44 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.67 (2 H, t, J=7.3Hz), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.32 - 6.47 (3 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 1.9, 0.9Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.3Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1223 and 1150 cm

m⁻¹.

[0195]

実施例 170

(化合物 170 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(299mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(469mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

メタンスルホニルクロリド(76μl)を加えた。

混合物を室温で 15.5 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1 ついでヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 170)(119mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₂₇H₃₁N₅O₃S
O として

elemental analysis values
C₂₇H₃₃ClN₆O₃S*0.75H₂O
doing

Calcd:C,56.83;H,6.09;N,14.73.

Found:C,56.80;H,6.21;N,14.45.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.89-1.97(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.46(3H,s), 2.64(2H,t,J=6.6Hz), 2.66(4H,t,J=4.8Hz), 2.77(3H,s), 3.21(4H,t,J=4.8Hz), 3.34-3.39(1H,m), 3.47-3.54(1H,m), 3.73-3.86(3H,m), 4.51(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1343,1327,1223,1161,963,779cm⁻¹.

[0196]

<sup>-1</sup>.

[0195]

Working Example 170

(Production of compound 170)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension designating [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (299 mg) as THF (10 ml), it added potassium carbonate (469 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

methane sulfonyl chloride (76;μ l) was added.

mixture 15.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:one it is, with hexane :ethylacetate =1:3

*ethylacetate :methanol =10:1), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - [4 - (methyl sulfonyl) - 1 -piperazinyl] ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 170) (119 mg) as amorphous .

Calcd:C, 56.83;H, 6.09;N, 14.73.

Found:C, 56.80;H, 6.21;N, 14.45.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ;δ 1.89 - 1.97 (1 H, m), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.64 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.66(4 H, t, J=4.8Hz), 2.77 (3 H, s), 3.21 (4 H, t, J=4.8Hz), 3.34 - 3.39 (1 H, m), 3.47 - 3.54 (1 H, m), 3.73 - 3.86 (3 H, m),4.51 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.05 (1 H, s).

IR (KBr)
1,593,155,715,141,489,147,214,291,343,132,712,231,161,963,779
cm ⁻¹.

[0196]

実施例 171

(化合物 171 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(308mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(483mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

1-(クロロアセチル)ピロリジン(76mg)及びヨウ化ナトリウム(35mg)を加えた。

混合物を室温で 15 時間、50 deg C で 7.5 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 171)(160mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₂H₄₀ elemental analysis values
C₁₈H₂₂O₂・1.25H₂O と C₃₂H₄₀O₂・1.25H₂O
して doing

Calcd:C,62.73;H,6.99;N,16.00.

Found:C,62.69;H,7.00;N,15.78.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.82-1.99(5H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.45(3H,s), 2.56-2.61(10H,m), 3.10(2H,s), 3.33-3.37(1H,m), 3.44-3.55(5H,m), 3.61-3.70(1H,m), 3.86-3.95(2H,m), 4.50(1H,brs), 6.33-6.38(2H,m), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.2Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.7,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1632,1593,1557,1514,1472,1431,1333,1225,1150cm⁻¹.

【0197】

実施例 172

(化合物 172 の製造)

Working Example 171

(Production of compound 171)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension designating [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (308 mg) as THF (10 ml), it added potassium carbonate (483 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

1 - (chloroacetyl) pyrrolidine (76 mg) and sodium iodide (35 mg) was added.

mixture with room temperature 15 hours 7.5 hours was agitated next with 50 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1*1:2), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - [4 - [2 -oxo -2- (1 -pyrrolidinyl) ethyl] - 1 -piperazinyl] ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 171) (160 mg) as amorphous .

Calcd:C, 62.73;H, 6.99;N, 16.00.

Found:C, 62.69;H, 7.00;N, 15.78.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.82 - 1.99 (5 H, m), 2.07 - 2.13 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.56 - 2.61 (10 H, m), 3.10 (2 H, s), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.44 - 3.55 (5 H, m), 3.61 - 3.70 (1 H, m), 3.86 - 3.95 (2 H, m), 4.50 (1 H, brs), 6.33 - 6.38 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.2Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.7, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1632, 1593, 1557, 1514, 1472, 1431, 1333, 1225 and 1150 cm⁻¹.

[0197]

Working Example 172

(Production of compound 172)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(304mg)、1-アクリロイルピロリジン(115mg)及びトリエチルアミン(0.48ml)をエタノール(5.0ml)に混合させ、90 deg C で 13 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[3-オキシ-3-(1-ピロリジニル)プロピル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 172)(237mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 $C_{33}H_{42}ClN_7O_2 \cdot 2H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{33}H_{42}ClN_7O_2 \cdot 2H_2O$ として
doing

Calcd: C, 61.91; H, 7.24; N, 15.31.

Found: C, 61.73; H, 7.26; N, 15.13.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.81-2.11(6H, m), 2.45(3H, s), 2.43-2.60(12H, m), 2.75(2H, t, J=7.7 Hz), 3.39-3.55(6H, m), 3.66-3.70(1H, m), 3.84-3.88(2H, m), 4.49(1H, brs), 6.34-6.38(2H, m), 6.44(1H, d, J=7.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.01-7.07(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.1Hz), 7.24(1H, t, J=8.1 Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1341, 1223, 1150, 731 cm^{-1} .

【0198】

実施例 173

(化合物 173 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(296mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(464mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

4-クロロベンゾイルクロリド(63 μ l)を加えた。

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2-methyl -8-[2-(1-piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (304 mg), 1-acryloyl pyrrolidine (115 mg) and mixing triethylamine (0.48 ml) to ethanol (5.0 ml), 13 hours itagitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 1:1*1:2*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2-methyl -8-[2-[4-[3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl) propyl] - 1-piperazinyl] ethyl] - 5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 172) (237 mg) as amorphous.

Calcd: C, 61.91; H, 7.24; N, 15.31.

Found: C, 61.73; H, 7.26; N, 15.13.

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.81 - 2.11 (6 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.43 - 2.60 (12 H, m), 2.75 (2 H, t, J=7.7Hz), 3.39 - 3.55 (6 H, m), 3.66 - 3.70 (1 H, m), 3.84 - 3.88 (2 H, m), 4.49 (1 H, brs), 6.34 - 6.38 (2 H, m), 6.44 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.01 - 7.07 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr)

159,315,571,514,148,914,721,429,134,112,231,150,731 cm^{-1} .

【0198】

Working Example 173

(Production of compound 173)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2-methyl -8-[2-(1-piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido suspension designating [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (296 mg) as THF (10 ml), it added potassium carbonate (464 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature.

4-chlorobenzoyl chloride (63 μ l) was added.

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

エタノール(0.50ml)を加え、10 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、8-[2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 173)(247mg)をアモルファスとして得た。

元 elemental analysis values

素 C₃₃H₃₄Cl₂N₆O₂*0.5H₂O*0.5EtOAc
分析 doing

析
値

C₃

H₃

C₄

Cl

N₂

O₆

2

0

5H

2

O

0

5E

tO

Ac

と

し

て

Calcd:C,62.68;H,5.86;N,12.53.

Found:C,62.47;H,5.90;N,12.39.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.93-1.97(1H,m), 2.07-2.12(1H,m), 2.45(3H,s), 2.51-2.65(6H,m), 3.36-3.40(3H,m), 3.49-3.55(2H,m), 3.75-3.86(4H,m), 4.51(1H,t-like), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.44(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.2,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.5,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 7.33-7.41(4H,m), 8.06(1H,s).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol (0.50 ml), 10 min it agitated.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane :ethylacetate =1:2*ethylacetate :methanol =10:1), 8 - [2 - [4 - (4 -chlorobenzoyl) - 1 -piperazinyl] ethyl] -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 173) (247 mg) as the amorphous .

Calcd:C, 62.68;H, 5.86;N, 12.53.

Found:C, 62.47;H, 5.90;N, 12.39.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.93 - 1.97 (1 H , m), 2.07 - 2.12 (1 H , m), 2.45 (3 H , s), 2.51 - 2.65 (6 H , m), 3.36 - 3.40 (3 H , m), 3.49 - 3.55 (2 H , m), 3.75 - 3.86 (4 H , m), 4.51 (1 H , t-like), 6.33 (1 H , t , J=2.3Hz), 6.38 (1 H , dd , J=7.8 , 2.1Hz), 6.44 (1 H , dd , J=7.8 , 2.1Hz), 6.92 (1 H , ddd , J=8.2 , 2.2 , 0.8Hz), 7.01 (1 H , t , J=2.1Hz), 7.06 (1 H , ddd , J=7.5 , 2.0 , 0.8Hz), 7.16 (1 H , t , J=8.1Hz), 7.25 (1 H , t , J=8.1Hz), 7.33 - 7.41 (4 H , m), 8.06 (1 H , s).

IR(KBr)1595,1557,1514,1489,1472,1433,1223,1150 cm^{-1} .

【0199】

実施例 174

(化合物 174 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(295mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(462mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

4-フルオロフェニルイソシアナート(56 μ l)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

エタノール(0.50ml)を加え、20 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-N-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニカルボキサミド(化合物 174)(258mg)をアモルファスとして得た。

元素分析 elemental analysis values

値 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}$ $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_7\text{O}_2 \cdot 0.25\text{EtOAc}$
 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_7\text{O}_2 \cdot 0.25\text{EtOAc}$ doing
 EtOAc として

Calcd:C,62.24;H,5.99;N,14.94.

Found:C,62.21;H,5.92;N,14.92.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.93-2.13(2H,m), 2.46(3H,s), 2.59-2.65(6H,m), 3.36-3.56(6H,m), 3.73-3.88(3H,m), 4.51(1H,brs), 6.28(1H,brs), 6.34(1H,t,J=2.4Hz), 6.38(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.91-7.07(5H,m), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.26-7.32(2H,m), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1645,1595,1553,1510,1489,1472,1427,1

IR (KBr) 1595, 1557, 1514, 1489, 1472, 1433, 1223 and 1150 cm^{-1} .

【0199】

Working Example 174

(Production of compound 174)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido suspension designating [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine 4acetate (295 mg) as THF (10 ml), it added potassium carbonate (462 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature.

4-fluorophenyl isocyanate (56 μ l) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

Including ethanol (0.50 ml), 20 min it agitated.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:2*ethylacetate:methanol=10:1), 4-[2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -8(5H)-yl] ethyl]-N-(4-fluorophenyl)-1-piperazine carboxamide it acquired (compound 174) (258 mg) as amorphous.

Calcd:C, 62.24;H, 5.99;N, 14.94.

Found:C, 62.21;H, 5.92;N, 14.92.

$^1\text{H-nmr}$ (300 MHz, CDCl_3); δ 1.93 - 2.13 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.59 - 2.65 (6 H, m), 3.36 - 3.56 (6 H, m), 3.73 - 3.88 (3 H, m), 4.51 (1 H, brs), 6.28 (1 H, brs), 6.34 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.38 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.91 - 7.07 (5 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.26 - 7.32 (2 H, m), 8.05 (1 H, s).

IR (KBr) 1645, 1595, 1553, 1510, 1489, 1472, 1427, 1304,

304,1250,1221,1150cm⁻¹.

【0200】

実施例 175

(化合物 175 の製造)

4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.27 g, 2.14mmol)を酢酸エチル(22ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(11ml)を加えた。

混合物を室温で 22 時間攪拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(化合物 175)(1.33g)を無色固体として得た。

【0201】

実施例 176

(化合物 176 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(301mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(462mg)を加えた。

1-(クロロアセチル)ピロリジン(72mg)及びヨウ化ナトリウム(33mg)を加えた。

混合物を 90 deg C で 12 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[2-オキシ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 176)(150mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₃H₄₂ClN₇O₂・H₂O として

elemental analysis values
C₃₃H₄₂ClN₇O₂・H₂O として
doing

Calcd:C,63.70;H,7.13;N,15.76.

1250, 1221 and 1150 cm⁻¹.

[0200]

Working Example 175

(Production of compound 175)

4 - [3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (1.27 g, 2.14mmol) in ethylacetate (22 ml), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (11 ml).

mixture 22 hours was agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, dried, N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2-methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl) propyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (compound 175) (1.33 g) as the colorless solid .

[0201]

Working Example 176

(Production of compound 176)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl) propyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension designating [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (301 mg) as THF (10 ml), it added potassium carbonate (462 mg).

1 - (chloroacetyl) pyrrolidine (72 mg) and sodium iodide (33 mg) was added.

mixture 12 hours was agitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =3:1 *ethylacetate), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [3 - [4 - [2 -oxo-2- (1 -pyrrolidinyl) ethyl] - 1 -piperazinyl] propyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 176) (150 mg) as amorphous .

Calcd:C, 63.70;H, 7.13;N, 15.76.

Found: C, 63.87; H, 7.18; N, 15.54.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.76-1.99 (7H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.40 (4H, t, J=7.2 Hz), 2.45 (3H, s), 2.52-2.59 (6H, m), 3.12 (2H, s), 3.45 (1H, dt, J=12.9, 4.5 Hz), 3.48 (4H, t, J=6.6 Hz), 3.43-3.53 (1H, m), 3.66 (2H, dd, J=8.1, 6.3 Hz), 3.83 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.48 (1H, br), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, d, J=8.1, 2.7 Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 6.91 (1H, ddd, J=8.3, 2.5, 0.8 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1H, ddd, J=8.0, 1.9, 0.8 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.1 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) 1634, 1593, 1557, 1516, 1489, 1472, 1429, 1333, 1308, 1269, 1225, 1150, 731 cm⁻¹.

【0202】

実施例 177

(化合物 177 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩 (305 mg)、1-アクリロイルピロリジン (113 mg) 及びトリエチルアミン (0.47 ml) をエタノール (5.0 ml) に混合させ、90 deg C で 12 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル (100 ml) を加えた。

混合物を水 (30 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2 → 酢酸エチル) で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[3-オキシ-3-(1-ピロリジニル)プロピル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン (化合物 177) (247 mg) をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₄H₄₄ClN₇O₂・H₂O として

elemental analysis values

C₃₄H₄₄ClN₇O₂・H₂O として doing

Calcd: C, 64.19; H, 7.29; N, 15.41.

Found: C, 64.36; H, 7.27; N, 15.42.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79-2.00 (7H, m), 2.05-2.19 (1H, m), 2.39 (4H, t, J=7.1 Hz), 2.45 (3H, s), 2.48-2.58 (8H, m), 2.76 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.33-3.51 (6H, m), 3.66 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.78 (1H, d, J=5.

Found: C, 63.87; H, 7.18; N, 15.54.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.76 - 1.99 (7 H, m), 2.06 - 2.13 (1 H, m), 2.40 (4 H, t, J=7.2 Hz), 2.45 (3 H, s), 2.52 - 2.59 (6 H, m), 3.12 (2 H, s), 3.45 (1 H, dt, J=12.9, 4.5 Hz), 3.48 (4 H, t, J=6.6 Hz), 3.43 - 3.53 (1 H, m), 3.66 (2 H, dd, J=8.1, 6.3 Hz), 3.83 (1 H, d, J=3.9 Hz), 4.48 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 2.7 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.5, 0.8 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 0.8 Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1 Hz), 8.02 (1 H, s).

[0202]

Working Example 177

(Production of compound 177)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl) propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine 4acetate (305 mg), 1-acryloyl pyrrolidine (113 mg) and mixing triethylamine (0.47 ml) to ethanol (5.0 ml), 12 hours itagitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 1:1*1:2*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[3-[4-[3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl) propyl]-1-piperazinyl] propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (compound 177) (247 mg) as amorphous.

Calcd: C, 64.19; H, 7.29; N, 15.41.

Found: C, 64.36; H, 7.27; N, 15.42.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79 - 2.00 (7 H, m), 2.05 - 2.19 (1 H, m), 2.39 (4 H, t, J=7.1 Hz), 2.45 (3 H, s), 2.48 - 2.58 (8 H, m), 2.76 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.33 - 3.51 (6 H, m), 3.66 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.78

7Hz), 4.49(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.4Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,2.3Hz), 6.44(1H,d,J=7.5Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1516,1489,1472,1431,1223,1150 cm^{-1} .

【0203】

実施例 178

(化合物 178 の製造)&実施例 180(化合物 180 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(1.11g, 3.03mmol)の THF(30ml)溶液に炭酸カリウム(1.67g)及びアセチルプロミド(0.55ml)を加えた。

混合物を室温で 12 時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1、塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル、ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)で精製し、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 180)(437mg)をアモルファスで得た。

また、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 178)(712mg)は、さらに酢酸エチル-エーテルで再結晶を行い、無色結晶として得た。

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

mp141-143 deg C.

(1 H, d, J=5.7Hz), 4.49 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 2.3Hz), 6.44 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02(1 H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1516, 1489, 1472, 1431, 1223 and 1150 cm^{-1} .

【0203】

Working Example 178

(Production of compound 178) & Working Example 180 (Production of compound 180)

N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (1.67 g) and acetyl bromide (0.55 ml) was added to the THF (30 ml) solution of [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (1.11 g, 3.03mmol).

mixture 12 hours was agitated with room temperature.

Including ethanol (5.0 ml), mixture 10 min was agitated with the room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (100 ml) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was refined with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate=1:2*ethylacetate*ethylacetate:ethanol=20:1*10:1*ethylacetate:ethanol:triethylamine=100:10:1, basic:hexane:ethylacetate=1:1*ethylacetate, hexane:ethylacetate=1:3*ethylacetate*ethylacetate:ethanol=20:1*10:1*ethylacetate:ethanol:triethylamine=100:10:1), N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl)-N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl] acetamide (compound 180) (437 mg) was acquired with the amorphous.

In addition, N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) acetamide (compound 178) (712 mg) furthermore did recrystallization with ethylacetate-ether, acquired as colorless crystal.

N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) acetamide

mp141-143deg C.

元素分析値 $C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ doing

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Found: C, 63.23; H, 5.32; N, 13.51.

Found: C, 63.23; H, 5.32; N, 13.51.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.77-2.04(2H, m), 1.91(3H, s), 2.45(3H, s), 3.15-3.24(1H, m), 3.39-3.47(1H, m), 5.19(1H, brs), 6.02(1H, dd, $J=8.9, 5.3$ Hz), 6.90-6.98(6H, m), 7.30-7.35(2H, m), 8.13(1H, s).

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1.77 - 2.04 (2 H, m), 1.91 (3 H, s), 2.45 (3 H, s), 3.15 - 3.24 (1 H, m), 3.39 - 3.47 (1 H, m), 5.19 (1 H, brs), 6.02 (1 H, dd, $J=8.9, 5.3$ Hz), 6.90 - 6.98 (6 H, m), 7.30 - 7.35 (2 H, m), 8.13 (1 H, s).

IR(KBr) 1657, 1601, 1570, 1505, 1485, 1433, 1389, 1321, 1306, 1242, 1229, 735 cm^{-1} .

IR (KBr) 16,571, 601, 157,015, 051, 485, 143,313, 891, 321, 130,612, 421, 229, 735 cm^{-1} .

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド

N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] acetamide

元素分析値 $C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.2H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.2H_2O$ doing

Calcd: C, 63.42; H, 5.19; N, 12.33.

Calcd: C, 63.42; H, 5.19; N, 12.33.

Found: C, 63.16; H, 5.19; N, 12.41.

Found: C, 63.16; H, 5.19; N, 12.41.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.80-1.92(1H, m), 1.92(3H, s), 2.05-2.15(1H, m), 2.56(3H, s), 2.62(3H, s), 3.54(1H, ddd, $J=13.5, 9.9, 3.6$ Hz), 3.98(1H, ddd, $J=13.7, 6.3, 4.1$ Hz), 6.04(1H, dd, $J=8.4, 6.6$ Hz), 6.91(4H, br), 6.93-7.01(2H, m), 7.31-7.36(2H, m), 8.55(1H, s).

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1.80 - 1.92 (1 H, m), 1.92 (3 H, s), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.62 (3 H, s), 3.54 (1 H, ddd, $J=13.5, 9.9, 3.6$ Hz), 3.98 (1 H, ddd, $J=13.7, 6.3, 4.1$ Hz), 6.04 (1 H, dd, $J=8.4, 6.6$ Hz), 6.91 (4 H, br), 6.93 - 7.01 (2 H, m), 7.31 - 7.36 (2 H, m), 8.55 (1 H, s).

IR(KBr) 1661, 1590, 1545, 1505, 1485, 1435, 1370, 1314, 1265, 1238 cm^{-1} .

IR (KBr) 1661, 1590, 1545, 1505, 1485, 1435, 1370, 1314, 1265 and 1238 cm^{-1} .

【0204】

[0204]

実施例 179

Working Example 179

(化合物 179 の製造)

(Production of compound 179)

4-[4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル (3.30g, 5.45mmol) をメタノール(55ml)に溶解させた。

4 - [4 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] imino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (3.30 g, 5.45mmol) was melted in methanol (55 ml).

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.69g)及び酢酸(1.65ml)を加えた。

cyano tri hydro sodium borate (0.69 g) and acetic acid (1.65 ml) was added.

混合物を室温で終夜撹拌した。

mixture overnight stirring was done with room temperature .

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml), water (75 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:1→3:2)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニカルボン酸 t-ブチル(化合物 179) (2.78g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 $C_{33}H_{43}$ elemental analysis values
 $C_{16}H_{23}O_3 \cdot 0.33H_2O$ と $C_{33}H_{43}ClN_6O_3 \cdot 0.33H_2O$ として
 doing

Calcd: C, 64.64; H, 7.18; N, 13.71.

Found: C, 64.45; H, 7.27; N, 13.43.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.46(9H, s), 1.48-1.56(2H, m), 1.64(2H, quintet, $J=7.4$ Hz), 1.86-1.96(1H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.36-2.42(6H, m), 2.46(3H, s), 3.32(1H, dt, $J=12.9, 4.6$ Hz), 3.43(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.47-3.50(1H, m), 3.66(2H, t, $J=4.1$ Hz), 3.78(1H, d, $J=6.6$ Hz), 4.49(1H, q, $J=5.1$ Hz), 6.34(1H, t, $J=2.3$ Hz), 6.37(1H, dd, $J=8.0, 1.7$ Hz), 6.45(1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 6.92(1H, ddd, $J=8.2, 2.3, 1.0$ Hz), 7.01(1H, t, $J=2.1$ Hz), 7.06(1H, ddd, $J=8.0, 2.0, 0.8$ Hz), 7.16(1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.24(1H, t, $J=8.1$ Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1694, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1427, 1366, 1264, 1248, 1223, 1173, 1148 cm^{-1} .

【0205】

実施例 181

(化合物 181 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(308mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(483mg)を加えた。

混合物を室温で 10 分間攪拌した。

5-イソオキサゾリルカルボニルクロリド(67mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エ

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 *2:1*3:2) , 4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 179) (2.78 g) as amorphous .

Calcd: C, 64.64; H, 7.18; N, 13.71.

Found: C, 64.45; H, 7.27; N, 13.43.

1H -nmr (300 MHz , $CDCl_3$) ; δ 1.46 (9 H , s) , 1.48 - 1.56 (2 H , m) , 1.64 (2 H , quintet , $J=7.4$ Hz) , 1.86 - 1.96 (1 H , m) , 2.02 - 2.12 (1 H , m) , 2.36 - 2.42 (6 H , m) , 2.46 (3 H , s) , 3.32 (1 H , dt , $J=12.9, 4.6$ Hz) , 3.43 (4 H , t , $J=5.0$ Hz) , 3.47 - 3.50 (1 H , m) , 3.66 (2 H , t , $J=4.1$ Hz) , 3.78 (1 H , d , $J=6.6$ Hz) , 4.49 (1 H , q , $J=5.1$ Hz) , 6.34 (1 H , t , $J=2.3$ Hz) , 6.37 (1 H , dd , $J=8.0, 1.7$ Hz) , 6.45 (1 H , dd , $J=8.1, 1.5$ Hz) , 6.92 (1 H , ddd , $J=8.2, 2.3, 1.0$ Hz) , 7.01 (1 H , t , $J=2.1$ Hz) , 7.06 (1 H , ddd , $J=8.0, 2.0, 0.8$ Hz) , 7.16 (1 H , t , $J=8.1$ Hz) , 7.24 (1 H , t , $J=8.1$ Hz) 8.02 (1 H , s) .

IR (KBr) 1694, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1427, 1366, 1264, 1248, 1223, 1173 and 1148 cm^{-1} .

[0205]

Working Example 181

(Production of compound 181)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension designating [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (308 mg) as THF (10 ml) , it added potassium carbonate (483 mg) .

mixture 10 min was agitated with room temperature .

5 -isooxazolyl carbonyl chloride (67 mg) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate

チル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 181)(186mg)をアモルフラスとして得た。

元素分析値 $C_{30}H_{32}$ elemental analysis values
 $C_{18}H_{16}O_3 \cdot 0.75H_2O$ と $C_{30}H_{32}N_2O_3 \cdot 0.75H_2O$ として
 doing

Calcd: C, 61.32; H, 5.75; N, 16.69.

Found: C, 61.33; H, 5.67; N, 16.35.

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.93-2.09(2H, m), 2.46(3H, s), 2.60-2.67(6H, m), 3.34-3.58(2H, m), 3.72-3.81(7H, m), 4.50(1H, br), 6.34-6.47(3H, m), 6.78(1H, d, J=1.8Hz), 6.92(1H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.01(1H, t, J=2.0Hz), 7.06(1H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.0Hz), 7.17(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 8.05(1H, s), 8.32(1H, d, J=1.8Hz).

IR(KBr) 1642, 1593, 1557, 1509, 1472, 1429, 1256, 1223, 1150, 733 cm^{-1} .

【0206】

実施例 182

(化合物 182 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(289mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(432mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

5-イソオキサゾリルカルボニルクロリド(60mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[3-[4-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 182)(176mg)をアモ

=2:1*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-8-[2-[4-(5-isooxazolyl carbonyl)-1-piperazinyl] ethyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 181) (186 mg) as amorphous.

Calcd: C, 61.32; H, 5.75; N, 16.69.

Found: C, 61.33; H, 5.67; N, 16.35.

1H -nmr (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.93 - 2.09 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.60 - 2.67 (6 H, m), 3.34 - 3.58 (2 H, m), 3.72 - 3.81 (7 H, m), 4.50 (1 H, br), 6.34 - 6.47 (3 H, m), 6.78 (1 H, d, J=1.8Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.0Hz), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.05 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr)
 164,215,931,557,150,914,721,429,125,612,231,150,733 cm^{-1} .

[0206]

Working Example 182

(Production of compound 182)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl) propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido suspension designating [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine 4acetate (289 mg) as THF (10 ml), it added potassium carbonate (432 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature.

5-isooxazolyl carbonyl chloride (60 mg) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate =2:1*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-8-[3-[4-(5-isooxazolyl carbonyl)-1-piperazinyl] propyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 182) (176 mg) as amorphous.

ルファスとして得た。

元素分析値 $C_{31}H_{34}ClN_7O_3 \cdot H_2O$
として

elemental analysis values $C_{31}H_{34}ClN_7O_3 \cdot H_2O$
doing

Calcd: C, 61.43; H, 5.99; N, 16.18.

Calcd: C, 61.43; H, 5.99; N, 16.18.

Found: C, 61.55; H, 6.02; N, 15.94.

Found: C, 61.55; H, 6.02; N, 15.94.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.79-1.98 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.54-2.56 (4H, m), 3.32-3.54 (2H, m), 3.65-3.78 (7H, m), 4.49 (1H, br), 6.33-6.40 (2H, m), 6.42-6.47 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.92 (1H, ddd, $J=8.2, 2.5, 1.0$ Hz), 7.01 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=7.8, 2.0, 1.1$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.25 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

1H -nmr (200 MHz, $CDCl_3$); δ 1.79 - 1.98 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.45 (2 H, t, $J=6.9$ Hz), 2.46 (3 H, s), 2.54 - 2.56 (4 H, m), 3.32 - 3.54 (2 H, m), 3.65 - 3.78 (7 H, m), 4.49 (1 H, br), 6.33 - 6.40 (2 H, m), 6.42 - 6.47 (1 H, m), 6.78 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 6.92 (1 H, ddd, $J=8.2, 2.5, 1.0$ Hz), 7.01 (1 H, t, $J=2.0$ Hz), 7.06 (1 H, ddd, $J=7.8, 2.0, 1.1$ Hz), 7.16 (1 H, t, $J=8.2$ Hz), 7.25 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 8.04 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, $J=1.8$ Hz).

IR (KBr) 1640, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1267, 1221, 1150 cm^{-1} .

IR (KBr) 1640, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1267, 1221 and 1150 cm^{-1} .

【0207】

【0207】

実施例 183

Working Example 183

(化合物 183 の製造)

(Production of compound 183)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩 (296 mg)、5-メチルピラジン-2-カルボン酸 (74 mg)、炭酸カリウム (464 mg)、WSC (129 mg) 及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (91 mg) を DMF (2.5 ml) に懸濁させ、室温で 15 時間攪拌した。

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (296 mg), 5-methyl pyrazine -2- carboxylic acid (74 mg), potassium carbonate (464 mg), suspension designating WSC (129 mg) and 1-hydroxy -7-aza benzotriazole (91 mg) as DMF (2.5 ml), 15 hours it agitated with room temperature.

反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC で精製した。

reaction mixture was filtered, filtrate was refined with fraction collection HPLC.

酢酸エチル (50 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した。

Including ethylacetate (50 ml), saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (15 ml) and you washed with the saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン (化合物 183) (149 mg) をアモルファスとして得た。

Under vacuum, it removed solvent, N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-[4-[(5-methyl-2-pyrazinyl) carbonyl]-1-piperazinyl] ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 183) (149 mg) as amorphous.

元素分析値 $C_{32}H_{35}ClN_8$
 $O_2 \cdot H_2O$ として

elemental analysis values
 $C_{32}H_{35}ClN_8O_2 \cdot H_2O$
doing

Calcd: C, 62.28; H, 6.04; N, 18.16.

Calcd: C, 62.28; H, 6.04; N, 18.16.

Found: C, 62.37; H, 6.14; N, 17.82.

Found: C, 62.37; H, 6.14; N, 17.82.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.90-1.97 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=5.1$ Hz).

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1.90 - 1.97 (1 H, m), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 2.45 (3 H, s),

z), 2.61-2.67(4H,m), 2.62(3H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.53(1H,ddd,J=12.6,10.4,3.2Hz), 3.61(2H,t,J=4.8Hz), 3.70-3.89(5H,m), 4.50(1H,q-like), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 6.38(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 6.44(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 6.91(1H,dd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s), 8.41(1H,d,J=1.2Hz), 8.83(1H,d,J=1.2Hz).

IR(KBr)1593,1557,1512,1491,1472,1433,1298,1269,1223,1150,999,733cm⁻¹.

[0208]

実施例 184

(化合物 184 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(227mg), 5-メチルピラジン-2-カルボン酸(56mg), 炭酸カリウム(348mg), WSC(97mg)及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(69mg)を DMF(2.0ml)に懸濁させ、室温で 15 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(20ml)及び飽和食塩水(15ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 184)(181mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₃H₃₇C
IN₈O₂・0.5H₂O として

elemental analysis values
C₃₃H₃₇CIN₈O₂・0.5H₂O
doing

Calcd:C,63.71;H,6.16;N,18.01.

Found:C,63.58;H,6.14;N,17.83.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.83(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.88-1.96(1H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.4-2.50(4H,m), 2.45(3H,s), 2.59(2H,t,J=5.0Hz), 2.63(3H,s), 3.35(1H,dt,J=12.6,5.1Hz), 3.49(1H,ddd,J=12.8,9.7,3.2Hz), 3.66-3.71(4H,m), 3.77(1H,d,J=5.7Hz), 3.84(2H,t-like), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.1,1.8Hz), 6.45

2.56(2H,t,J=5.1Hz), 2.61-2.67(4H,m), 2.62(3H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.53(1H,ddd,J=12.6,10.4,3.2Hz), 3.61(2H,t,J=4.8Hz), 3.70-3.89(5H,m), 4.50(1H,q-like), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 6.38(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 6.44(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s), 8.41(1H,d,J=1.2Hz), 8.83(1H,d,J=1.2Hz).

IR (KBr)

1,593,155,715,121,491,147,214,331,298,126,912,231,150,999,733 cm⁻¹.

[0208]

Working Example 184

(Production of compound 184)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl)propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine 4acetate (227 mg), 5-methyl pyrazine-2-carboxylic acid (56 mg), potassium carbonate (348 mg), suspension designating WSC (97 mg) and 1-hydroxy-7-aza benzotriazole (69 mg) as DMF (2.0 ml), 15 hours it agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (20 ml) and was washed with saturated saline (15 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic:hexane:ethylacetate=2:1*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[3-[4-[(5-methyl-2-pyrazinyl)carbonyl]-1-piperazinyl]propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 184) (181 mg) as amorphous.

Calcd:C, 63.71;H, 6.16;N, 18.01.

Found:C, 63.58;H, 6.14;N, 17.83.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 2.07 - 2.13 (1 H, m), 2.42 - 2.50 (4 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.59 (2 H, t, J=5.0Hz), 2.63 (3 H, s), 3.35 (1 H, dt, J=12.6, 5.1Hz), 3.49 (1 H, ddd, J=12.8, 9.7, 3.2Hz), 3.66 - 3.71 (4 H, m), 3.77 (1 H, d, J=5.7Hz), 3.84 (2 H, t-like), 4.49 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.45 (1 H,

(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.4,1.1 Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.1,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s), 8.41(1H,d-like), 8.84(1H,d,J=1.5Hz).

IR(KBr)1593,1555,1516,1489,1472,1435,1296,1271,1223,1173,1150,735cm⁻¹.

【0209】

実施例 185

(化合物 185 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(512mg、1.34mmol)及び炭酸カリウム(1.49g)を THF(30ml)に懸濁させ、4-クロロ-4-オキシ酪酸メチル(1.0ml)を加えた。

混合物を 85 deg C で 21 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=17:3、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1、塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキシ酪酸メチル(化合物 185)(173mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.83-1.99(2H,m), 2.29-2.41(2H,m), 2.46(3H,s), 2.66(2H,t,J=6.5Hz), 3.04(3H,s), 3.13(1H,dt,J=13.2,5.2Hz), 3.40(1H,ddd,J=13.8,9.0,4.1Hz), 3.68(3H,s), 5.92(1H,dd,J=9.2,5.9Hz), 6.83(3H,br), 6.94(1H,brs), 6.98(1H,dd,J=8.7,2.4Hz), 7.10-7.13(1H,m), 7.27(2H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1736,1661,1593,1557,1485,1472,1437,1427,1406,1362,1223,1173cm⁻¹.

【0210】

実施例 186

(化合物 186 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(302mg)及び炭酸カリウム(473mg)を THF(10ml)に懸濁

dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.1Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06(1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.03 (1 H, s) 8.41 (1 H, d-like), 8.84 (1 H, d, J=1.5Hz).

IR (KBr)15,931,555,151,614,891,472,143,512,961,271,122,311,731,150,735 cm⁻¹.

【0209】

Working Example 185

(Production of compound 185)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (512 mg, 1.34mmol) and suspension designating potassium carbonate (1.49 g) as THF (30 ml), 4-chloro-4-oxo methyl butyrate it added (1.0 ml).

mixture 21 hour was agitated with 85 deg C.

ethylacetate (200 ml) was added to reaction mixture.

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatoguraffi] (ethylacetate *ethylacetate: methanol =17:3, ethylacetate *ethylacetate: methanol =9:1, basic: hexane: ethylacetate =2:1 *ethylacetate), 4-[3-(3-chlorophenoxy) (2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) anilino]-4-oxo methyl butyrate it acquired (compound 185) (173 mg) as oil.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 - 1.99 (2 H, m), 2.29 - 2.41 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.66 (2 H, t, J=6.5Hz), 3.04(3 H, s), 3.13 (1 H, dt, J=13.2, 5.2Hz), 3.40 (1 H, ddd, J=13.8, 9.0, 4.1Hz), 3.68 (3 H, s), 5.92 (1 H, dd, J=9.2, 5.9Hz), 6.83 (3 H, br), 6.94 (1 H, brs), 6.98 (1 H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.10 - 7.13 (1 H, m), 7.27 (2 H, t, J=8.0Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1736, 1661, 1593, 1557, 1485, 1472, 1437, 1427, 1406, 1362, 1223 and 1173 cm⁻¹.

【0210】

Working Example 186

(Production of compound 186)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine 4acetate (302 mg) and potassium carbonate (473 mg) after suspension, trimethylsilyl

させた後、トリメチルシリルイソシアナート(0.93ml)を加えた。

混合物を室温で 71 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 186)(221mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 $C_{27}H_{32}N_4O_2 \cdot H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{27}H_{32}N_4O_2 \cdot H_2O$ として
doing

Calcd:C,60.05;H,6.35;N,18.15.

Found:C,59.85;H,6.13;N,17.75.

1H -NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.87-1.98(1H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.45(3H,s), 2.52-2.56(4H,m), 2.61(2H,t,J=6.6Hz), 3.35-3.41(1H,m), 3.37(4H,t,J=5.1Hz), 3.52(1H,ddd,J=12.8,9.8,3.4Hz), 3.68-3.90(3H,m), 4.46(2H,brs), 4.50(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.44(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.0Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.0Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1655,1595,1557,1514,1472,1433,1223,1150,997,733cm⁻¹.

【0211】

実施例 187

(化合物 187 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(125mg)及び炭酸カリウム(192mg)を THF(4.0ml)に懸濁させた後、トリメチルシリルイソシアナート(0.39ml)を加えた。

混合物を室温で 72 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)及び水

isocyanate (0.93 ml) was added to THF (10 ml).

mixture 71 hours was agitated with room temperature.

saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (20 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (100 ml).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml), dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic:ethylacetate *ethylacetate:methanol=4:1), 4-[2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] ethyl]-1-piperazine carboxamide it acquired (compound 186) (221 mg) as amorphous.

Calcd:C, 60.05;H, 6.35;N, 18.15.

Found:C, 59.85;H, 6.13;N, 17.75.

1H -nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.87 - 1.98 (1 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.52 - 2.56 (4 H, m), 2.61 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.35 - 3.41 (1 H, m), 3.37 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.52 (1 H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.4Hz), 3.68 - 3.90 (3 H, m), 4.46 (2 H, brs), 4.50 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.44 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.04 (1 H, s).

IR (KBr)

16,551,595,155,715,141,472,143,312,231,150,997,733 cm⁻¹.

[0211]

Working Example 187

(Production of compound 187)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl) propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (125 mg) and potassium carbonate (192 mg) after suspension, trimethylsilyl isocyanate (0.39 ml) was added to THF (4.0 ml).

mixture 72 hours was agitated with room temperature.

saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (10 ml) and

(5.0ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(50ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物187)(86mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.82(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.91-1.97(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.42(2H,t,J=7.5Hz), 2.455(3H,s), 2.461(4H,t,J=5.1Hz), 3.35(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.42(4H,t,J=5.3Hz), 3.49(1H,ddd,J=12.9,9.6,3.3Hz), 3.68(2H,t,J=7.4Hz), 3.77(1H,d,J=6.3Hz), 4.44(2H,brs), 4.49(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,1.8Hz), 6.92(1H,dd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1653,1595,1557,1514,1472,1435,1341,1306,1223,1150,995,733cm⁻¹.

【0212】

実施例 188

(化合物 188 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(160mg, 0.30mmol)をトルエン(6.0ml)に溶解させ、無水酢酸(0.28ml)を加えた。

混合物を 125 deg C で 16 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、2-[5-[アセチル-3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(化合物

water (5.0 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (50 ml).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :ethylacetate *ethylacetate :methanol =85:15), 4 - [3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl] - 1 -piperazine carboxamide it acquired (compound 187) (86 mg) as amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.82 (2 H, quintet, J=7.3Hz), 1.91 - 1.97 (1 H, m), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 2.42 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.455 (3 H, s), 2.461 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.35 (1 H, dt, J=12.9, 4.8Hz), 3.42 (4 H, t, J=5.3Hz), 3.49 (1 H, ddd, J=12.9, 9.6, 3.3Hz), 3.68 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.77 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.44 (2 H, brs), 4.49 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.03 (1 H, s).

IR (KBr) 1,653,159,515,571,514,147,214,351,341,130,612,231,150,995,733 cm⁻¹.

[0212]

Working Example 188

(Production of compound 188)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-melting (2 -morpholino ethyl) acetamide (160 mg , 0.30 mmol) in toluene (6.0 ml), it added the acetic anhydride (0.28 ml).

mixture 16 hours was agitated with 125 deg C.

ethylacetate (50 ml) was added to reaction mixture .

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:2*ethylacetate), 2 - [5 - [acetyl -3- (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N- it acquired (2 -morpholino ethyl) acetamide (compound 188) (116 mg) as oyl .

物 188)(116mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.92(3H,s), 1.97-2.07(2H,m), 2.37(4H,t,J=4.7Hz), 2.43(2H,t,J=6.0Hz), 2.47(3H,s), 3.33(2H,q,J=5.9Hz), 3.34-3.41(1H,m), 3.47-3.51(1H,m), 3.56(4H,t,J=4.5Hz), 4.13(1H,d,J=15.6Hz), 4.24(1H,d,J=15.6Hz), 5.70(1H,t,J=6.9Hz), 6.77(1H,s), 6.83-6.88(3H,m), 6.97(1H,t,J=2.3Hz), 7.00(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.14(1H,d,J=9.0Hz), 7.29(1H,t,J=7.8Hz), 7.35(1H,t,J=8.3Hz), 8.08(1H,s).

IR(KBr)1661,1591,1555,1485,1472,1427,1327,1304,1273,1219,117,920,731cm⁻¹.

[0213]

実施例 189

(化合物 189 の製造)

4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl melting (2.61 g, 4.30mmol)を酢酸エチル(40ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(20ml)を加えた。

混合物を室温で終夜攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)及び水(50ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(300ml+100ml×2)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(150ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 189)(2.12g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₂₈H₃₅ClN₆O•0.25H₂O として

Calcd:C,65.74;H,6.99;N,16.43.

Found:C,65.62;H,6.97;N,16.15.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.47-1.65(4H,m), 1.85-1.96(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.35-2.40(6H,m), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=4.8Hz), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.8,9.8,3.3H

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃);de 1.92 (3 H, s), 1.97 - 2.07 (2 H, m), 2.37 (4 H, t, J=4.7Hz), 2.43 (2 H, t, J=6.0Hz), 2.47 (3 H, s), 3.33(2 H, q, J=5.9Hz), 3.34 - 3.41 (1 H, m), 3.47 - 3.51 (1 H, m), 3.56 (4 H, t, J=4.5Hz), 4.13 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.24 (1 H, d, J=15.6Hz), 5.70(1 H, t, J=6.9Hz), 6.77 (1 H, s), 6.83 - 6.88 (3 H, m), 6.97 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.00 (1 H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.14 (1 H, d, J=9.0Hz), 7.29 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.35(1 H, t, J=8.3Hz), 8.08 (1 H, s).

IR (KBr) 16,611,591,155,514,851,472,142,713,271,304,127,312,191,117,920,731 cm⁻¹.

[0213]

Working Example 189

(Production of compound 189)

4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (2.61 g, 4.30 mmol) in ethylacetate (40 ml), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (20 ml).

mixture overnight stirring was done with room temperature.

saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (100 ml) and water (50 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 2).

You washed organic layer with saturated saline (150 ml), dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:2*ethylacetate *ethylacetate :ethanol =10:1), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperazinyl) butyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 189) (2.12 g) as amorphous.

elemental analysis values

C₂₈H₃₅ClN₆O•0.25H₂O doing

Calcd:C, 65.74;H, 6.99;N, 16.43.

Found:C, 65.62;H, 6.97;N, 16.15.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃);de 1.47 - 1.65 (4 H, m), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.35 - 2.40 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.89 (4 H, t, J=4.8Hz), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz), 3.46 (1 H, ddd,

z), 3.58-3.74(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.3Hz), 4.49 (1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,d,J=8.0,1.7Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92 (1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1148cm⁻¹.

【0214】

実施例 190

(化合物 190 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(350mg)、エトキシ酢酸(75 μl)、ジイソプロピルエチルアミン(0.55ml)及び PS-カルボジイミド(1.20mmol/g、0.88g)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、室温で3日間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-(エトキシアセチル)-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 190)(64mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.24(3H,t,J=6.9Hz), 1.89-1.98(1H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.46(3H,s), 2.53-2.54(4H,m), 2.60(2H,t,J=6.6Hz), 3.38(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.48-3.51(4H,m), 3.56(2H,q,J=6.9Hz), 3.59(1H,br), 3.69-3.88(3H,m), 4.14(2H,s), 4.50(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.5,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1644,1593,1555,1514,1472,1429,1223,1148,1001,735cm⁻¹.

【0215】

実施例 191

(化合物 191 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピ

J=12.8, 9.8, 3.3Hz), 3.58 - 3.74 (2 H, m), 3.78 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.49 (1 H, q, J=5.1Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz), 7.16(1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.01 (1 H, s), NH has not done identification.

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm⁻¹.

[0214]

Working Example 190

(Production of compound 190)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (350 mg), the ethoxyacetic acid (75;μl), diisopropyl ethylamine (0.55 ml) and suspension designating PS-carbodiimide (1.20 mmol/g, 0.88g) as dichloromethane (10 ml), 3 -day period it agitated with room temperature.

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum.

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii] (basic :hexane :ethylacetate =1:1→ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-8-[2-[4-(ethoxy acetyl)-1-piperazinyl] ethyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 190) (64 mg) as oyl.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃);de 1.24 (3 H, t, J=6.9Hz), 1.89 - 1.98 (1 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.53 - 2.54 (4 H, m), 2.60 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.38 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz), 3.48 - 3.51 (4 H, m), 3.56 (2 H, q, J=6.9Hz), 3.59 (1 H, br), 3.69 - 3.88 (3 H, m), 4.14 (2 H, s), 4.50 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.5, 0.8Hz), 7.01(1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz) 8.04 (1 H, s).

IR (KBr)

164,415,931,555,151,414,721,429,122,311,481,001,735 cm⁻¹.

[0215]

Working Example 191

(Production of compound 191)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[4-(1-piperazinyl) butyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and

リド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(204mg, 0.40mmol)、エトキシ酢酸(57 μ l)及び PS-カルボジイミド(1.20mmol/g, 0.67g)をジクロロメタン(8.0ml)に懸濁させ、室温で3日間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[4-[4-(エトキシアセチル)-1-ピペラジニル]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物191)(148mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.24(3H, t, J=6.9Hz), 1.52(2H, quintet, J=7.1Hz), 1.65(2H, quintet, J=7.4Hz), 1.86-1.96(1H, m), 2.03-2.14(1H, m), 2.39-2.44(6H, m), 2.46(3H, s), 3.32(1H, dt, J=12.6, 4.8Hz), 3.46(1H, ddd, J=12.8, 9.6, 3.3Hz), 3.52-3.69(8H, m), 3.80(1H, d, J=5.7Hz), 4.14(2H, s), 4.49(1H, br), 6.34(1H, t, J=2.0Hz), 6.37(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.45(1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 6.92(1H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz), 7.01(1H, t, J=2.1Hz), 7.06(1H, dd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1645, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1223, 1148 cm⁻¹.

[0216]

実施例 192

(化合物 192 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(202mg)、2-フロイツクアシッド(67mg)及び PS-カルボジイミド(1.20mmol/g, 0.66g)をジクロロメタン(8.0ml)に懸濁させ、室温で3日間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[4-[4-(2-フロイル)-1-ピペラジニル]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 192)(143mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₃H₃₇ elemental analysis values
C₁₈H₁₈O₃・0.25H₂O と C₃₃H₃₇N₆O₃・0.25H₂O
して doing

Calcd: C, 65.44; H, 6.24; N, 13.88.

3-d] pyrimidine -5-amine (204 mg , 0.40mmol) , the ethoxyacetic acid (57 μ l) and suspension designating PS-carbodiimide (1.20 mmol/g , 0.67g) as dichloromethane (8.0 ml) , 3-day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane *ethylacetate) , N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [4 - [4 - (ethoxy acetyl) - 1 -piperaziny] butyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 191) (148 mg) as oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.24 (3 H, t, J=6.9Hz) , 1.52 (2 H, quintet, J=7.1Hz) , 1.65 (2 H, quintet, J=7.4Hz) , 1.86 - 1.96 (1 H, m) , 2.03 - 2.14 (1 H, m) , 2.39 - 2.44 (6 H, m) , 2.46 (3 H, s) , 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.8Hz) , 3.46 (1 H, ddd, J=12.8, 9.6, 3.3Hz) , 3.52 - 3.69 (8 H, m) , 3.80 (1 H, d, J=5.7Hz) , 4.14 (2 H, s) , 4.49 (1 H, br) , 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz) , 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz) , 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz) , 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz) , 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz) , 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz) , 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz) , 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz) , 8.02 (1 H, s) .

IR (KBr) 1645, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm⁻¹.

[0216]

Working Example 192

(Production of compound 192)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8-[4-(1-piperaziny] butyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (202 mg) , 2 -[furoikkuashiddo] (67 mg) and suspension designating PS-carbodiimide (1.20 mmol/g , 0.66g) as dichloromethane (8.0 ml) , 3-day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane *ethylacetate) , N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [4 - [4 - (2 -furoyl) - 1 -piperaziny] butyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 192) (143 mg) as amorphous .

Calcd: C, 65.44; H, 6.24; N, 13.88.

Found: C, 65.17; H, 6.34; N, 13.65.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.58 (2H, m), 1.66 (2H, quintet, J=7.1 Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.43 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.46 (3H, s), 2.49 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.32 (1H, dt, J=12.6, 4.7 Hz), 3.47 (1H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.2 Hz), 3.67 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.81 (5H, br), 4.50 (1H, br), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, dd, J=7.8, 2.1 Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 6.48 (1H, dd, J=3.5, 2.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.3, 2.4, 0.9 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=3.6, 0.9 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.8, 0.9 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1431, 1294, 1267, 1223, 1150 cm⁻¹.

【0217】

実施例 193

(化合物 193 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン((-)-体、1.10g、3.00mmol)の THF(30ml)溶液に炭酸カリウム(2.69g)及びアセチルブロミド(1.09ml)を加えた。

混合物を 75 deg C で 10 時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=10:0:10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 193)(597mg)を無色結晶として得た。

mp 190-192 deg C.

元素分析値 C₂₂H₂₁ClN₄O₂・0.1H₂O として

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 65.17; H, 6.34; N, 13.65.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.58 (2 H, m), 1.66 (2 H, quintet, J=7.1 Hz), 1.86-1.96 (1 H, m), 2.03-2.14 (1 H, m), 2.43 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.46 (3 H, s), 2.49 (4 H, t, J=5.1 Hz), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7 Hz), 3.47 (1 H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.2 Hz), 3.67 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.81 (5 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1 H, dd, J=7.8, 2.1 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 6.48 (1 H, dd, J=3.5, 2.0 Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=3.6, 0.9 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9 Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (1 H, dd, J=1.8, 0.9 Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1431, 1294, 1267, 1223 and 1150 cm⁻¹.

[0217]

Working Example 193

(Production of compound 193)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (-) - potassium carbonate (2.69 g) and acetyl bromide (1.09 ml) was added to THF (30 ml) solution of body and 1.10 g, 3.00mmol).

mixture 10 hours was agitated with 75 deg C.

Including ethanol (5.0 ml), mixture 10 min was agitated with the room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (100 ml) and was washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate = 1:2*ethylacetate:ethylacetate:ethanol = 20:1*10:1*ethylacetate:ethanol:triethylamine = 100:10:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jpl1, N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-N-itaquired (2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) acetamide (compound 193) (597 mg) as colorless crystal.

mp 190-192 deg C.

elemental analysis values

C₂₂H₂₁ClN₄O₂・0.1H₂O doing

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 64.10; H, 5.13; N, 13.48.

$[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$ (c=0.112 in メタノール).

$[\alpha]_{Hg365}^{20} = -269.7^\circ$ (c=0.2255 in メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.82-2.01 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.16-3.23 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 5.20 (1H, brs), 5.97 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.81-6.83 (2H, m), 6.94 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.28 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.31 (1H, t, J=8.1 Hz), 8.09 (1H, s).

【0218】

実施例 194

(化合物 194 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(204 mg)及び炭酸カリウム(111 mg)を THF(8.0 ml)に懸濁させた後、アセチルクロリド(31 μ l)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3.0 ml)及び水(20 ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 194)(133 mg)をオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (2H, quintet, J=7.5 Hz), 1.65 (2H, quintet, J=7.2 Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.39-2.45 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.32 (1H, dt, J=12.9, 4.7 Hz), 3.42-3.51 (1H, m), 3.46 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.62-3.69 (4H, m), 3.81 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.49 (1H, br), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 6.91 (1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) 1636, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 14

Found: C, 64.10; H, 5.13; N, 13.48.

$[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$ (c=0.112 in methanol).

$[\alpha]_{Hg365}^{20} = -269.7^\circ$ (c=0.2255 in methanol).

$^1\text{H-nmr}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.82 - 2.01 (2 H, m), 1.94 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 3.16 - 3.23 (1 H, m), 3.38 - 3.45 (1 H, m), 5.20 (1 H, brs), 5.97 (1 H, t, J=6.9 Hz), 6.71 (1 H, brs), 6.81 - 6.83 (2 H, m), 6.94 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.13 (1 H, d, J=9.3 Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.31 (1 H, t, J=8.1 Hz), 8.09 (1 H, s).

【0218】

Working Example 194

(Production of compound 194)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[4-(1-piperazinyl) butyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (204 mg) and potassium carbonate (111 mg) after suspension, acetyl chloride (31 μ l) was added to THF (8.0 ml).

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (3.0 ml) and water (20 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (100 ml).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml), dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 2:1 * ethylacetate), N-[8-[4-(4-acetyl-1-piperazinyl)] butyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl)-N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] amine (compound 194) (133 mg) as oil.

$^1\text{H-nmr}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (2 H, quintet, J=7.5 Hz), 1.65 (2 H, quintet, J=7.2 Hz), 1.86 - 1.96 (1 H, m), 2.03 - 2.14 (1 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.39 - 2.45 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.32 (1 H, dt, J=12.9, 4.7 Hz), 3.42 - 3.51 (1 H, m), 3.46 (2 H, t, J=5.0 Hz), 3.62 - 3.69 (4 H, m), 3.81 (1 H, d, J=5.4 Hz), 4.49 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.3 Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr)

1,636, 159, 315, 571, 514, 148, 914, 721, 427, 125, 612, 231, 150, 992, 733

27,1256,1223,1150,992,733cm⁻¹.

【0219】

実施例 195

(化合物 195 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(905mg, 2.13mmol)、2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エタンアミン(595mg)、WSC(817mg)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水合物(326mg)を DMF(20ml)に混合させ、室温で 20 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、水(100ml×3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル]アセトアミド(化合物 195)(959mg)を無色結晶として得た。

mp96-98 deg C.

元素分析値 C₃₁H₃₇ClN₆O₄として

Calcd:C,62.78;H,6.29;N,14.17.

Found:C,62.60;H,6.34;N,14.10.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.48-1.62(4H,m), 2.03-2.18(2H,m), 2.44(4H,t,J=5.6Hz), 2.48(3H,s+2H,t,J=5.7Hz), 3.33(2H,q,J=5.6Hz), 3.46(1H,d,t,J=12.6,5.4Hz), 3.56-3.61(1H,m), 3.91(4H,s), 3.99(1H,d,J=6.9Hz), 4.17(1H,d,J=15.9Hz), 4.33(1H,d,J=15.9Hz), 4.60(1H,q,J=5.2Hz), 6.36(1H,t,J=2.1Hz), 6.37-6.40(1H,m), 6.47(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.81(1H,t-like), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.2,0.8Hz), 7.02(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.15(1H,s).

IR(KBr)1665,1586,1557,1518,1491,1472,1427,1341,1223,1150,1098,733cm⁻¹.

【0220】

cm^{⁻¹}

[0219]

Working Example 195

(Production of compound 195)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (905 mg , 2.13mmol) , 2 - (1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [4. 5] decane -8-yl) ethane amine (595 mg) , WSC (817 mg) , 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate mixing (326 mg) to DMF (20 ml) , 20 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml),water (100 ml X 3) and it washed with saturated saline (30 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1*1:2*ethylacetate) , furthermore did recrystallization from ethylacetate , 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N- itacquired [2 - (1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [4. 5] decane -8-yl) ethyl] acetamide (compound 195) (959 mg) as colorless crystal .

mp96-98deg C.

elemental analysis values C_{₃₁}

</sub>H₃₇CIN₆O₄doing

Calcd:C, 62.78;H, 6.29;N, 14.17.

Found:C, 62.60;H, 6.34;N, 14.10.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.48 - 1.62 (4 H, m) , 2.03 - 2.18 (2 H, m) , 2.44 (4 H, t, J=5.6Hz) , 2.48 (3 H, s+2H, t, J=5.7Hz) , 3.33(2 H, q, J=5.6Hz) , 3.46 (1 H, dt, J=12.6, 5.4Hz) , 3.56 - 3.61 (1 H, m) , 3.91 (4 H, s) , 3.99 (1 H, d, J=6.9Hz) , 4.17 (1 H, d, J=15.9Hz) , 4.33 (1 H, d, J=15.9Hz) , 4.60(1 H, q, J=5.2Hz) , 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz) , 6.37 - 6.40 (1 H, m) , 6.47 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz) , 6.81 (1 H, t-like) , 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz) , 7.02 (1 H, t, J=2.1Hz) , 7.06(1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz) , 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz) , 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz) , 8.15 (1 H, s) .

IR

(KBr)16,651,586,155,715,181,491,147,214,271,341,122,311,501,098,733cm⁻¹

[0220]

実施例 196

(化合物 196 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(726mg, 1.71mmol)、2-チオモルホリノエチルアミン(500mg)、WSC(655mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(262mg)を DMF (20ml)に混合させ、室温で 20 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、水(100ml×3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物 196)(664mg)を無色結晶として得た。

mp140-141 deg C.

元素分析値 $C_{28}H_{33}ClN_6O_2S$ として

Calcd:C,60.80;H,6.01;N,15.19.

Found:C,60.57;H,6.23;N,15.05.

1H -NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.97-2.06(1H,m), 2.14-2.20(1H,m), 2.47(2H,t,J=6.0Hz), 2.49(3H,s), 2.51-2.54(4H,m), 2.64-2.67(4H,m), 3.34(2H,q,J=5.6Hz), 3.44(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.62(1H,ddd,J=12.7,9.7,3.4Hz), 3.86(1H,t,J=6.9Hz), 4.22(1H,d,J=15.9Hz), 4.30(1H,d,J=15.6Hz), 4.58(1H,q,J=4.8Hz), 6.35(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,d,J=8.1,1.5Hz), 6.47(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.67(1H,t-like), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,0.8Hz), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.15(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1557,1520,1489,1472,1427,1339,1223,1150cm⁻¹.

【0221】

実施例 197

(化合物 197 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(298mg, 0.70mmol)、2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチルアミン 2 塩酸塩(264mg)、ジイソ

Working Example 196

(Production of compound 196)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (726 mg , 1.71mmol), 2 -thiomorpholino ethylamine (500 mg), mixing WSC (655 mg) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (262 mg) to DMF (20 ml), 20 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml),water (100 ml X 3) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N- itacquired recrystallization with ethylacetate , [2 - (4 -thiomorpholino) ethyl] acetamide (compound 196) (664 mg) as colorless crystal .

mp140-141deg C.

elemental analysis values

C₂₈H₃₃ClN₆O₂S doing

Calcd:C, 60.80;H, 6.01;N, 15.19.

Found:C, 60.57;H, 6.23;N, 15.05.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃); δ 1.97 - 2.06 (1 H , m), 2.14 - 2.20 (1 H , m), 2.47 (2 H , t , J=6.0Hz), 2.49 (3 H , s), 2.51 - 2.54 (4 H , m), 2.64 - 2.67 (4 H , m), 3.34 (2 H , q , J=5.6Hz), 3.44 (1 H , dt , J=12.3 , 4.8Hz), 3.62 (1 H , ddd , J=12.7 , 9.7 , 3.4Hz), 3.86 (1 H , t , J=6.9Hz), 4.22 (1 H , d , J=15.9Hz), 4.30 (1 H , d , J=15.6Hz), 4.58 (1 H , q , J=4.8Hz), 6.35 (1 H , t , J=2.3Hz), 6.39 (1 H , dd , J=8.1 , 1.5Hz), 6.47 (1 H , dd , J=8.0 , 1.7Hz), 6.67 (1 H , t-like), 6.92 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.3 , 0.9Hz), 7.01 (1 H , t , J=2.1Hz), 7.06 (1 H , ddd , J=8.0 , 1.9 , 0.8Hz), 7.17 (1 H , t , J=8.1Hz), 7.25 (1 H , t , J=8.1Hz) 8.15 (1 H , s).

IR (KBr) 1669 , 1586 , 1557 , 1520 , 1489 , 1472 , 1427 , 1339 , 1223 and 1150 cm ⁻¹.

[0221]

Working Example 197

(Production of compound 197)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (298 mg , 0.70mmol), 2 - (1 and 1 -dioxide thiomorpholino) ethylamine dihydrochloride (264 mg),

プロピルエチルアミン(0.18ml)、WSC(269mg)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(107mg)をDMF(7.0ml)に混合させ、室温で12時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(40ml×3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物197)(316mg)をアモルファスとして得た。

元素 elemental analysis values

分析 $C_{28}H_{33}ClN_6O_4S_0.25H_2O_0.25EtOAc$ doing

値 C_{28}

$H_{33}Cl$

N_6O_4

$S_0.25$

$5H_2$

$O_0.25$

$5EtO$

Ac と

して

Calcd: C, 56.95; H, 5.85; N, 13.74.

Found: C, 56.77; H, 5.86; N, 13.62.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.99-2.07(1H, m), 2.09-2.18(1H, m), 2.48(3H, s), 2.65(2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.92-2.99(8H, m), 3.32-3.51(3H, m), 3.63(1H, ddd, $J=12.7, 9.2, 3.7$ Hz), 3.94(1H, br), 4.19(1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.29(1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.58(1H, br), 6.36(1H, t, $J=2.3$ Hz), 6.39(1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 6.48(1H, dd, $J=8.0, 1.7$ Hz), 6.61(1H, t-like), 6.91(1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 0.9$ Hz), 7.01(1H, t, $J=2.3$ Hz), 7.06(1H, ddd, $J=8.0, 2.0, 0.8$ Hz), 7.17(1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.25(1H, t, $J=8.1$ Hz), 8.16(1H, s).

IR(KBr) 1671, 1586, 1559, 1514, 1491, 1472, 1431, 1333, 1300, 1269, 1223, 1150, 1123, 733 cm^{-1} .

[0222]

実施例 198

(化合物 198 の製造)

4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキソ酪酸メチル(142mg, 0.29mmol)を THF-

diisopropyl ethylamine (0.18 ml), mixing the WSC (269 mg) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (107 mg) to DMF (7.0 ml), 12 hours it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (100 ml), water (40 ml X 3) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 1:1 → 1:2 → ethylacetate: ethylacetate: ethanol = 20:1), 2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -8(5H)-yl]-N- it acquired [2-(1 and 1-dioxide-4-thiomorpholino) ethyl] acetamide (compound 197) (316 mg) as amorphous.

Calcd: C, 56.95; H, 5.85; N, 13.74.

Found: C, 56.77; H, 5.86; N, 13.62.

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1.99-2.07 (1 H, m), 2.09-2.18 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 2.92-2.99 (8 H, m), 3.32-3.51 (3 H, m), 3.63 (1 H, ddd, $J=12.7, 9.2, 3.7$ Hz), 3.94 (1 H, br), 4.19 (1 H, d, $J=15.6$ Hz), 4.29 (1 H, d, $J=15.3$ Hz), 4.58 (1 H, br), 6.36 (1 H, t, $J=2.3$ Hz), 6.39 (1 H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 6.48 (1 H, dd, $J=8.0, 1.7$ Hz), 6.61 (1 H, t-like), 6.91 (1 H, ddd, $J=8.4, 2.4, 0.9$ Hz), 7.01 (1 H, t, $J=2.3$ Hz), 7.06 (1 H, ddd, $J=8.0, 2.0, 0.8$ Hz), 7.17 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.25 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 8.16 (1 H, s).

TRANSLATION STALLED IR cm^{-1} KBr

[0222]

Working Example 198

(Production of compound 198)

4-[3-(3-chlorophenoxy)(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) anilino]-4-oxo methyl butyrate melting (142 mg, 0.29mmol) in THF

メタノール(1:1、5.8ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(2.9ml)を加えた。

混合物を室温で 18 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸(0.50ml)を加えた。

酢酸エチル(60ml)を加えた。

混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去した。

残渣にトルエンを加え、溶媒を減圧下、留去した。

この操作を 3 回繰り返し、4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキソ酪酸(化合物 198)(142mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.85(1H,br), 1.94-1.98(1H,m), 2.33(1H,br), 2.43(1H,br), 2.48(3H,s), 2.56(1H,br), 2.75(1H,br), 3.10(3H,s), 3.24(1H,dt,J=12.9,4.6Hz), 3.47-3.54(1H,m), 5.82(1H,br), 6.81-6.86(2H,m), 6.96-7.00(3H,m), 7.11(1H,dd,J=7.8,0.9Hz), 7.24-7.35(2H,m), 8.18(1H,s), CO₂H は同定していない。

IR(KBr)1661,1582,1559,1485,1472,1406,1360,1271,1221cm⁻¹.

[0223]

実施例 199

(化合物 199 の製造)&実施例 200(化合物 200 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミドをキラルカラム(OJ、展開液:ヘキサン:エタノール=85:15)で分割した。

これらの化合物はそれぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)でさらに精製した。

保持時間小(化合物 199):[α]_D²⁰=+49.6° (c=0.225in メタノール).

元素分析値 C₂₂H₂₁C
IN₄O₂・0.5H₂O として

elemental analysis values
C₂₂H₂₁CIN₄O₂・0.5H₂O
doing

Calcd:C,63.23;H,5.31;N,13.41.

Found:C,63.46;H,5.27;N,13.13.

保持時間大(化合物 200):[α]_D²⁰=-39.6° (c=0.2285in メタノール).

-methanol (1: 15.8 ml), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (2.9 ml).

mixture 18 hours was agitated with room temperature .

acetic acid (0.50 ml) was added to reaction mixture .

ethylacetate (60 ml) was added.

mixture was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum .

solvent under vacuum , was removed in residue including the toluene .

thrice it repeated this operation, 4 - [3 - (3 -chlorophenoxy) (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) anilino] - 4 -oxo butanoic acid it acquired(compound 198) (142 mg) as amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃); δ 1.85 (1 H , br), 1.94 - 1.98 (1 H , m), 2.33 (1 H , br), 2.43 (1 H , br), 2.48 (3 H , s), 2.56 (1 H , br), 2.75 (1 H , br), 3.10 (3 H , s), 3.24 (1 H , dt , J=12.9 , 4.6Hz), 3.47 - 3.54 (1 H , m), 5.82 (1 H , br), 6.81 - 6.86 (2 H , m), 6.96 - 7.00 (3 H , m), 7.11 (1 H , dd , J=7.8 , 0.9Hz), 7.24 - 7.35 (2 H , m), 8.18 (1 H , s), CO₂H has not done identification .

IR (KBr) 1661 , 1582 , 1559 , 1485 , 1472 , 1406 , 1360 , 1271 and 1221 cm⁻¹.

[0223]

Working Example 199

(Production of compound 199) & Working Example 200 (Production of compound 200)

N - [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] -N - (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) acetamide was divided with chiral column (OJ, developing liquid :hexane :ethanol =85:15).

Furthermore it refined these compound with respective [shirikagerukaramukumatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1*ethylacetate).

retention time small (compound 199): [α]_D²⁰=+49.6° (c=0.2225inmethanol).

Calcd:C, 63.23;H, 5.31 ;N, 13.41.

Found:C, 63.46;H, 5.27;N, 13.13.

retention time large (compound 200): [α]_D²⁰=-39.6°

(c=0.2285 in methanol).

元素分析値 $C_{22}H_{21}C$
 $IN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{22}H_{21}CIN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$
 doing

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Found: C, 63.59; H, 5.25; N, 13.17.

Found: C, 63.59; H, 5.25; N, 13.17.

【0224】

[0224]

実施例 201

Working Example 201

(化合物 201 の製造)

(Production of compound 201)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(199mg, 0.36mmol)及び過ヨウ素酸ナトリウム(115mg)をメタノール-THF-水(4:1:1, 12ml)に混合させた。

2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-[2 - (4 -thiomorpholino) ethyl] acetamide (199 mg , 0.36mmol) and sodium periodate (115 mg) was mixed to methanol -THF - water (4: 1: 1 and 1 2 ml).

混合物を 90 deg C で 1.5 時間撹拌した。

mixture 1.5 hours was agitated with 90 deg C.

酢酸エチル(70ml)を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

Including ethylacetate (70 ml), it dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1-オキシド-4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物 201)(124mg)をアモルフアスで得た。

solvent was removed under vacuum , residue was refined with the [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:2*ethylacetate :ethanol =20:1*10:1), 2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-[2 - (1 -oxide -4- thiomorpholino) ethyl] acetamide (compound 201) (124 mg) was acquired with amorphous .

元素分析値 $C_{28}H_{33}ClN_6O_3S \cdot 0.75H_2O \cdot 1/3EtOAc$ としてelemental analysis values
doing

$C_{28}H_{33}Cl$
 $N_6O_3S \cdot$
 $0.75H_2$
 $O \cdot 1/3E$
 $tOAc$ と
 して

Calcd: C, 57.57; H, 6.12; N, 13.74.

Calcd: C, 57.57; H, 6.12; N, 13.74.

Found: C, 57.67; H, 6.10; N, 13.68.

Found: C, 57.67; H, 6.10; N, 13.68.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.97-2.05(1H, m), 2.13-2.19(1H, m), 2.48(3H, s), 2.57(2H, t, J=6.0Hz), 2.61-2.74(5H, m), 2.74-2.82(1H, m), 3.02-3.12(2H, m), 3.39(2H, dq, J=2.1, 5.7Hz), 3.45(1H, dt, J=17.1, 4.8Hz), 3.63(1H, ddd, J=13.1, 9.2, 3.7Hz), 3.94(1H, br), 4.25(2H, s), 4.56(1H, br), 6.35(1H, t, J=2.1Hz), 6.39(1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 6.46(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.62(1H, t-like), 6.91(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 7.01(1H, t, J=2.3Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz), 7.17(1H, t, J=8.1Hz), 7.25(1

1H -nmr (300 MHz , $CDCl_3$); δ 1.97 - 2.05 (1 H , m) , 2.13 - 2.19 (1 H , m) , 2.48 (3 H , s) , 2.57 (2 H , t , J=6.0Hz) , 2.61 - 2.74 (5 H , m) , 2.74 - 2.82 (1 H , m) , 3.02 - 3.12 (2 H , m) , 3.39 (2 H , dq , J=2.1 , 5.7Hz) , 3.45 (1 H , dt , J=17.1 , 4.8Hz) , 3.63 (1 H , ddd , J=13.1 , 9.2 , 3.7Hz) , 3.94 (1 H , br) , 4.25 (2 H , s) , 4.56 (1 H , br) , 6.35 (1 H , t , J=2.1Hz) , 6.39 (1 H , dd , J=7.8 , 1.8Hz) , 6.46 (1 H , dd , J=8.1 , 1.5Hz) , 6.62 (1 H , t-like) , 6.91 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.1 , 0.9Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.3Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.0 , 1.9 , 1.1Hz) , 7.17 (1 H , t , J=8.1Hz) 7.25 (1 H , t , J=8.1Hz) , 8.14

^1H , t , $J=8.1\text{Hz}$), 8.14(1H, s).

IR(KBr) 1665, 1586, 1557, 1518, 1491, 1472, 1426, 1337, 1223, 1150, 733 cm^{-1} .

【0225】

実施例 202

(化合物 202 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル]アセトアミド(805mg, 1.36mmol)を THF(28ml)に溶解させ、1 規定塩酸(14ml)を加えた。

混合物を 30 時間加熱還流した。

酢酸エチル(250ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(150ml×2)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキソ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド(化合物 202)(639mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

elemental analysis values
 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として
 doing

Calcd: C, 62.41; H, 6.14; N, 15.06.

Found: C, 62.48; H, 6.13; N, 14.63.

^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.95-2.05(1H, m), 2.11-2.19(1H, m), 2.36(4H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.49(3H, s), 2.60(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.74(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.41(2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 3.44-3.50(1H, m), 3.63(1H, dd, $J=12.7, 9.5, 3.5\text{Hz}$), 3.86(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 4.23(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.32(1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 4.56(1H, q-like), 6.34(1H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 6.39(1H, ddd, $J=8.3, 2.3, 0.6\text{Hz}$), 6.45(1H, dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$), 6.73(1H, t-like), 6.91(1H, ddd, $J=8.2, 2.3, 1.0\text{Hz}$), 7.01(1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 7.06(1H, ddd, $J=8.0, 1.9, 1.1\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.13(1H, s).

IR(KBr) 1717, 1669, 1586, 1557, 1516, 1489, 1472, 1427, 1337, 1223, 1150, 912, 743 cm^{-1} .

IR

(KBr) 17, 171, 669, 158, 615, 571, 516, 148, 914, 721, 427, 133, 712, 231, 150, 912, 743 cm^{-1} .

(1 H, s).

IR (KBr)

1,665,158,615,571,518,149,114,721,426,133,712,231,150,733 cm^{-1} .

[0225]

Working Example 2 02

(Production of compound 202)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-melting [2 - (1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [4. 5] decane -8-yl) ethyl] acetamide (805 mg , 1.36mmol) in THF (28 ml) , it added 1 normal hydrochloric acid (14 ml) .

mixture was done 30 hour heating and refluxing .

ethylacetate (250 ml) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (50 ml) and was washed with saturated saline (150 ml X 2) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatoguraffi] (dichloromethane :methanol =20:1*10:1) , 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N- it acquired [2 - (4 -oxo -1- bipyridinyl) ethyl] acetamide (compound 202) (639 mg) as amorphous .

Calcd: C, 62.41; H, 6.14; N, 15.06.

Found: C, 62.48; H, 6.13; N, 14.63.

^1H -nmr (300 MHz , CDCl_3) ; δ 1.95 - 2.05 (1 H , m) , 2.11 - 2.19 (1 H , m) , 2.36 (4 H , t , $J=6.2\text{Hz}$) , 2.49 (3 H , s) , 2.60 (2 H , t , $J=6.0\text{Hz}$) , 2.74 (4 H , t , $J=6.0\text{Hz}$) , 3.41 (2 H , q , $J=5.9\text{Hz}$) , 3.44 - 3.50 (1 H , m) , 3.63 (1 H , ddd , $J=12.7, 9.5, 3.5\text{Hz}$) , 3.86 (1 H , d , $J=7.2\text{Hz}$) , 4.23 (1 H , d , $J=15.9\text{Hz}$) , 4.32 (1 H , d , $J=15.3\text{Hz}$) , 4.56 (1 H , q-like) , 6.34 (1 H , t , $J=2.3\text{Hz}$) , 6.39 (1 H , ddd , $J=8.3, 2.3, 0.6\text{Hz}$) , 6.45 (1 H , dd , $J=8.0, 1.7\text{Hz}$) , 6.73 (1 H , t-like) , 6.91 (1 H , ddd , $J=8.2, 2.3, 1.0\text{Hz}$) , 7.01 (1 H , t , $J=2.1\text{Hz}$) , 7.06 (1 H , ddd , $J=8.0, 1.9, 1.1\text{Hz}$) , 7.17 (1 H , t , $J=8.1\text{Hz}$) , 7.25 (1 H , t , $J=8.1\text{Hz}$) 8.13 (1 H , s) .

【0226】

実施例 203

(化合物 203 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキシ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド (271mg, 0.49mmol)をメタノール(5.0ml)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(22mg)を加えた。

混合物を室温で2時間撹拌した。

アセトン(0.50ml)を加え、混合物を室温で5分間撹拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド(化合物 203)(240mg)を無色結晶として得た。

mp188-189 deg C.

元素分析値 $C_{29}H_{35}N_6O_3 \cdot 0.25H_2O$ と
して
elemental analysis values
doing

Calcd: C, 62.69; H, 6.44; N, 15.13.

Found: C, 62.74; H, 6.64; N, 14.86.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.26-1.37(2H, m), 1.77(2H, br), 1.98-1.20(4H, m), 2.44(2H, t, J=6.0Hz), 2.48(3H, s), 2.62-2.66(2H, m), 3.33(2H, q, J=5.7Hz), 3.45(1H, dt, J=12.9, 5.1Hz), 3.56-3.65(2H, m), 3.95(1H, d, J=6.3Hz), 4.24(1H, d, J=16.5Hz), 4.30(1H, d, J=16.5Hz), 4.58(1H, q-like), 6.35-6.40(2H, m), 6.47(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.78(1H, br), 6.91(1H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 7.01(1H, t, J=2.3Hz), 7.06(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, t, J=8.3Hz), 8.14(1H, s), OHは同定していない。

IR(KBr)1667, 1586, 1557, 1514, 1489, 1472, 1431, 1339, 1223, 1150, 733 cm^{-1} .

【0227】

実施例 204

(化合物 204 の製造)

【0226】

Working Example 2 03

(Production of compound 203)

2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy) anilino] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 8 (5 H) - yl] - N - melting [2 - (4 - oxo - 1 - bipyridinyl) ethyl] acetamide (271 mg , 0.49mmol) in methanol (5.0 ml) , it added the sodium borohydride * (22 mg) .

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (0.50 ml) , mixture 5 min was agitated with room temperature .

After adding ethylacetate (100 ml) , water (30 ml) and you washed with saturated saline (20 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with the recrystallization (ethylacetate) , 2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy) anilino] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 8 (5 H) - yl] - N - it acquired [2 - (4 - hydroxy - 1 - bipyridinyl) ethyl] acetamide (compound 203) (240 mg) as colorless crystal .

mp188-189deg C.

Calcd: $C_{29}H_{35}N_6O_3 \cdot 0.25H_2O$
doing

Calcd: C, 62.69; H, 6.44; N, 15.13.

Found: C, 62.74; H, 6.64; N, 14.86.

1H -nmr (300 MHz , $CDCl_3$) ; δ 1.26 - 1.37 (2 H , m) , 1.77 (2 H , br) , 1.98 - 1.20 (4 H , m) , 2.44 (2 H , t , J=6.0Hz) , 2.48 (3 H , s) , 2.62 - 2.66 (2 H , m) , 3.33 (2 H , q , J=5.7Hz) , 3.45 (1 H , dt , J=12.9 , 5.1Hz) , 3.56 - 3.65 (2 H , m) , 3.95 (1 H , d , J=6.3Hz) , 4.24 (1 H , d , J=16.5Hz) , 4.30 (1 H , d , J=16.5Hz) , 4.58 (1 H , q-like) , 6.35 - 6.40 (2 H , m) , 6.47 (1 H , dd , J=8.4 , 1.8Hz) , 6.78 (1 H , br) , 6.91 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.4 , 0.9Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.3Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.1 , 0.9Hz) , 7.16 (1 H , t , J=8.0Hz) , 7.25 (1 H , t , J=8.3Hz) 8.14 (1 H , s) , OH has not done identification .

IR (KBr)
1,667,158,615,571,514,148,914,721,431,133,912,231,150,733
 cm^{-1} .

【0227】

Working Example 2 04

(Production of compound 204)

8-アセチル-2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(290mg, 0.74mmol)及び無水酢酸(7.0ml)を混合させ、150 deg Cで17.5時間撹拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml×2)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アセトアミド(化合物 204)(271mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) syn 体及び anti 体の混合物(2:1) δ 1.78-1.88(2/3H,m), 1.90(1H,s), 1.96-2.07(1/3H,m), 2.04(2H,s), 2.33-2.42(2/3H,m), 2.47(1H,s), 2.54(1H,s), 2.60(2H,s), 2.65(2H,s), 2.74-2.85(1/3H,m), 3.50(2/3H,ddd,J=16.2, 10.7,3.5Hz), 3.81(1/3H,dt,J=13.5,5.9Hz), 3.94(1/3H,ddd,J=14.2,9.8,4.7Hz), 4.06-4.11(2/3H,m), 5.51(1/3H,t,J=5.1Hz), 6.01(2/3H,dd,J=10.1,5.9Hz), 6.71(2/3H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.71-6.76(1/3H,m), 6.90(2/3H,dd,J=8.3,1.7Hz), 7.02(2/3H,td,J=7.5,1.5Hz), 7.03-7.12(1H,m), 7.17(2/3H,td,J=7.7,1.3Hz), 7.35-7.53(5H,m), 8.69(2/3H,s), 8.81(1/3H,s).

IR(KBr)1672,1590,1545,1470,1437,1370,1318,1304,1267,1229,912,737cm⁻¹.

【0228】

実施例 205

(化合物 205 の製造)

4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.84g, 2.97mmol)をメタノール(30ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.37g)及び酢酸(0.90ml)を加えた。

混合物を室温で1.5時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄

8-acetyl-2-methyl-N-[2-(phenyl sulfanyl) phenyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (290 mg , 0.74mmol) and mixing the acetic anhydride (7.0 ml), 17.5 hours it agitated with 150 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml X 2), water (30 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane :ethylacetate =1:1*ethylacetate), N- (8 -acetyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- it acquired [2 - (phenyl sulfanyl) phenyl] acetamide (compound 204) (271 mg) as amorphous .

mixture (2: 1); de 1.78 of ¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) syn body and anti body - 1.88 (2/3 H, m), 1.90 (1 H, s), 1.96 - 2.07 (1/3 H, m), 2.04 (2 H, s), 2.33 - 2.42 (2/3 H, m), 2.47 (1 H, s), 2.54 (1 H, s), 2.60 (2 H, s), 2.65 (2 H, s), 2.74 - 2.85 (1/3 H, m), 3.50 (2/3 H, ddd, J=16.2, 10.7, 3.5Hz), 3.81 (1/3 H, dt, J=13.5, 5.9Hz), 3.94 (1/3 H, ddd, J=14.2, 9.8, 4.7Hz), 4.06 - 4.11 (2/3 H, m), 5.51 (1/3 H, t, J=5.1Hz), 6.01 (2/3 H, dd, J=10.1, 5.9Hz), 6.71 (2/3 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.71 - 6.76 (1/3 H, m), 6.90 (2/3 H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 7.02 (2/3 H, td, J=7.5, 1.5Hz), 7.03 - 7.12 (1 H, m), 7.17 (2/3 H, td, J=7.7, 1.3Hz), 7.35 - 7.53 (5 H, m), 8.69 (2/3 H, s), 8.81 (1/3 H, s).

IR (KBr)

1,672,159,015,451,470,143,713,701,318,130,412,671,229,912,737 cm ⁻¹.

[0228]

Working Example 2 05

(Production of compound 205)

4 - [5 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] imino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] pentyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.84 g, 2.97mmol) was melted in methanol (30 ml).

cyano tri hydro sodium borate (0.37 g) and acetic acid (0.90 ml) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml), water (30 ml) and it

した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(化合物205)(1.31 g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₄H₄₅ClN₆O₃として

Calcd:C,65.74;H,7.30;N,13.53.

Found:C,65.36;H,7.70;N,13.55.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.31-1.39(2H,m), 1.46(9H,s), 1.51-1.67(4H,m), 1.87-1.94(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.31-2.39(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.43(4H,t,J=5.1Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.64(2H,t,J=7.4Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q,J=4.8Hz), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.44(1H,d,J=8.1,1.5Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1555,1472,1427,1250,1225,1173,1150cm⁻¹.

【0229】

実施例 206

(化合物 206 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(243mg、0.48mmol)及びギ酸アンモニウム(45mg)をアセトニトリル(5.0ml)に混合させ、95 deg C で 11 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(化合物205)(1.31 g)をアモルファスとして得た。

washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=2:1*1:1), 4-[5-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d] pyrimidine-8(5H)-yl]pentyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 205) (1.31 g) as amorphous.

elemental analysis values

C₃₄H₄₅ClN₆O₃ doing

Calcd:C, 65.74;H, 7.30;N, 13.53.

Found:C, 65.36;H, 7.70;N, 13.55.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.31 - 1.39 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.51 - 1.67 (4 H, m), 1.87 - 1.94 (1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.31 - 2.39 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz), 3.43 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.41 - 3.50 (1 H, m), 3.64 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.8Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1694, 1593, 1555, 1472, 1427, 1250, 1225, 1173 and 1150 cm⁻¹.

[0229]

Working Example 206

(Production of compound 206)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[4-(1-piperazinyl) butyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (243 mg, 0.48mmol) and mixing ammonium formate (45 mg) to acetonitrile (5.0 ml), 11 hours it agitated with 95 deg C.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=3:1*ethylacetate), 4-[4-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d] pyrimidine-8(5H)-yl]butyl]-1-piperazine carbaldehyde it

ル]-1-ピペラジンカルボアルデヒド(化合物 206)(132mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.52(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.65(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.04-2.14(1H,m), 2.39-2.46(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.9Hz), 3.38(2H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=13.0,9.8,3.4Hz), 3.56(2H,t,J=5.0Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.81(1H,br), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H+1H,s).

IR(KBr)1669,1593,1557,1514,1489,1472,1435,1223,1148,733cm⁻¹.

[0230]

実施例 207

(化合物 207 の製造)

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アセトアミド(376mg, 0.87mmol)を THF-メタノール(1:1, 14ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(7.0ml)を加えた。

混合物を室温で 11.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸で再結晶を行い、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アセトアミド(化合物 207)(283mg)を無色結晶として得た。

mp175-176 deg C.

元素分析値 C₂₂H₂₂N₄OS として

Calcd:C,67.67;H,5.68;N,14.35.

Found:C,67.48;H,5.46;N,14.35.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)syn 体及び anti 体の混合物(5:1) δ 1.83-1.91(5/3H,m), 1.94(1/2H,s), 2.04(5/2H,s), 2.27-2.34(1/3H,m), 2.34(1/2H,s), 2.48(5/2H,s), 2.79(1/6H,br), 3.13-3.15(5/6H,

acquired (compound 206) (132 mg) as oil.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 1.65 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 1.86 - 1.96 (1 H, m), 2.04 - 2.14 (1 H, m), 2.39 - 2.46 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.9Hz), 3.38 (2 H, t, J=5.1Hz), 3.46 (1 H, ddd, J=13.0, 9.8, 3.4Hz), 3.56 (2 H, t, J=5.0Hz), 3.66 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.81 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.02 (1 H+1H, s).

IR (KBr)

166,915,931,557,151,414,891,472,143,512,231,148,733 cm⁻¹.

[0230]

Working Example 2 07

(Production of compound 207)

N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) -N- melting [2 - (phenyl sulfanyl) phenyl] acetamide (376 mg, 0.87mmol) in THF-methanol (1:1 and 14 ml), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (7.0 ml).

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added to reaction mixture.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 3:1 *ethylacetate), furthermore did recrystallization with acetic acid, N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) -N- itacquired [2 - (phenyl sulfanyl) phenyl] acetamide (compound 207) (283 mg) as colorless crystal.

mp175-176deg C.

elemental analysis values

C₂₂H₂₂N₄OS doing

Calcd:C, 67.67;H, 5.68;N, 14.35.

Found:C, 67.48;H, 5.46;N, 14.35.

mixture (5:1); de 1.83 of ¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) syn body and anti body - 1.91 (5/3 H, m), 1.94 (1/2 H, s), 2.04 (5/2 H, s), 2.27 - 2.34 (1/3 H, m), 2.34 (1/2 H, s), 2.48 (5/2 H, s), 2.79 (1/6 H, br), 3.13 - 3.15

m), 3.40-3.48(1H,m), 5.35(5/6H,s), 5.43(1/6H,s), 5.06(5/6H,dd,J=9.2,5.6Hz), 6.75(1/6H,br), 6.87-6.90(5/3H,m), 7.02-7.10(3/2H,m), 7.17(5/6H,t,J=7.5Hz), 7.45-7.48(5H,m), 8.23(5/6H,s), 8.35(1/6H,s).

IR(KBr)1661,1601,1568,1470,1439,1381,1343,1319,1302,752,733cm⁻¹.

【0231】

実施例 208

(化合物 208 の製造)

4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.24 g, 2.00mmol)を酢酸エチル(30ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(10ml)を加えた。

混合物を室温で 17 時間攪拌した。

酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)及び水(90ml)を加えた。

分液し、有機層を水(100ml)及び飽和食塩水(50 ml × 2)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml × 2)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 208)(971mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.33(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.51-1.65(4H,m), 1.85-1.96(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.32(2H,t,J=7.7Hz), 2.40(4H,br), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=4.8Hz), 3.31(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.45(1H,ddd,J=13.0,9.8,3.4Hz), 3.64(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(1H,d,J=6.3Hz), 4.49(1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.7,0.6Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.8,1.8,0.6Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。IR(KBr)1593,1555,1514,1489,1472,1429,1223,1148,912,737cm⁻¹.

(5/6 H, m), 3.40 - 3.48 (1 H, m), 5.35 (5/6 H, s), 5.43 (1/6 H, s), 5.06 (5/6 H, dd, J=9.2, 5.6Hz), 6.75 (1/6 H, br), 6.87 - 6.90 (5/3 H, m), 7.02 - 7.10 (3/2 H, m), 7.17 (5/6 H, t, J=7.5Hz), 7.45 - 7.48 (5 H, m), 8.23 (5/6 H, s), 8.35 (1/6 H, s).

IR (KBr)

166,116,011,568,147,014,391,381,134,313,191,302,752,733 cm ⁻¹.

【0231】

Working Example 2 08

(Production of compound 208)

4 - [5 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] pentyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (1.24 g, 2.00mmol) in ethylacetate (30 ml), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (10 ml).

mixture 17 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate (300 ml) was added.

saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (30 ml) and water (90 ml) was added to mixture .

separating it did, water (100 ml) and washed organic layer with saturated saline (50 ml X 2).

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 2).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :ethylacetate *ethylacetate :methanol =85:15), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [5 - (1 -piperazinyl) pentyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 208) (971 mg) as amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.33 (2 H, quintet, J=7.7Hz), 1.51 - 1.65 (4 H, m), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m),2.32 (2 H, t, J=7.7Hz), 2.40 (4 H, br), 2.46 (3 H, s), 2.89 (4 H, t, J=4.8Hz), 3.31 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz), 3.45 (1 H, ddd, J=13.0, 9.8, 3.4Hz), 3.64 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.79(1 H, d, J=6.3Hz), 4.49 (1 H, q, J=5.1Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz), 6.37 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.7, 0.6Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 1.8, 0.6Hz),7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.01 (1 H, s) As for NH identification the IR which has not been done(KBr) 15,931,555,151,414,891,472,142,912,231,148,912,737 cm ⁻¹.

【0232】

実施例 209

(化合物 209 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(239mg, 0.46mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(65 μ l)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[5-(4-アセチル-1-ピペラジニル)]ペンチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 209)(234mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.31-1.39(2H,m), 1.51-1.65(4H,m), 1.83-1.95(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.09(3H,s), 2.33-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.6,4.2Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.46(2H,t,J=5.0Hz), 3.60-3.67(4H,m), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.37(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.2,1.9,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1636,1593,1557,1516,1489,1472,1429,1256,1223,1150,999cm⁻¹.

【0233】

実施例 210

(化合物 210 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(325mg, 0.64mmol)をエタノール(6.5ml)に溶解させ、アクリル酸エチル(0.14ml)を加えた。

混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオン酸エチル(化合物 210)(340mg)をオイルとして得た。

【0232】

Working Example 2 09

(Production of compound 209)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [5 - (1 -piperaziny l) pentyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (239 mg , 0.46mmol) in THF (5.0 ml) , it added acetic anhydride (65; μ l) .

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1*ethylacetate) , N- [8 - [5 - (4 -acetyl -1- piperaziny l)] pentyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amine (compound 209) (234 mg) as oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ 1.31 - 1.39 (2 H , m) , 1.51 - 1.65 (4 H , m) , 1.83 - 1.95 (1 H , m) , 2.05 - 2.13 (1 H , m) , 2.09 (3 H , s) , 2.33 - 2.44 (6 H , m) , 2.46 (3 H , s) , 3.31 (1 H , dt , J=12.6 , 4.2Hz) , 3.41 - 3.50 (1 H , m) , 3.46 (2 H , t , J=5.0Hz) , 3.60 - 3.67 (4 H , m) , 3.77 (1 H , d , J=6.6Hz) , 4.48 (1 H , q-like) , 6.34 (1 H , t , J=2.1Hz) , 6.37 (1 H , dd , J=7.8 , 1.8Hz) , 6.45 (1 H , dd , J=7.8 , 1.8Hz) , 6.92 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.1 , 0.8Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.1Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.2 , 1.9 , 1.1Hz) , 7.16 (1 H , t , J=8.1Hz) 7.24 (1 H , t , J=8.3Hz) , 8.02 (1 H , s) .

IR (KBr)

1,636,159,315,571,516,148,914,721,429,125,612,231,150,999 cm ⁻¹ .

【0233】

Working Example 2 10

(Production of compound 210)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperaziny l) butyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (325 mg , 0.64mmol) in ethanol (6.5 ml) , it added ethyl acrylate (0.14 ml) .

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =3:1 *ethylacetate) , 3 - it acquired [4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperaziny l] ethyl propionate (compound 210) (340 mg) as oyl .

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.48-1.56(2H,m), 1.58-1.65(2H,m), 1.86-1.95(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.38(4H,t,J=7.4Hz), 2.46(3H,s), 2.47-2.52(8H,m), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.31(1H,dt,J=13.2,4.8Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.6,9.6,3.2Hz), 3.60-3.71(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.3Hz), 4.14(2H,q,J=7.0Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=7.5,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.3Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1732,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1150cm⁻¹.

[0234]

実施例 211

(化合物 211 の製造)

3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオン酸エチル(308mg,0.51mmol)を THF-メタノール(1:1,10 ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(5.0ml)を加えた。

混合物を室温で 16.5 時間撹拌した。

反応混合物を酢酸で中和し、酢酸エチル(100ml)及びメタノール(15ml)を加えた。

混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣にトルエンを加え、共沸させた。

残渣をクロロホルムに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオン酸(化合物 211)(321mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.51(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.64(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.87-1.95(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.44(4H,t,J=7.5Hz), 2.46(3H,s), 2.52(2H,t,J=6.2Hz), 2.6(2H,br), 2.7(4H,br), 2.77(2H,t,J=6.3Hz), 3.32(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.47(1H,ddd,J=13.1,9.5,2.3Hz), 3.67(2H,td,J=6.9,2.1Hz), 3.80(1H,br), 4.45(1H,t-like), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.34(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.44(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s),

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.48 - 1.56 (2 H, m), 1.58 - 1.65 (2 H, m), 1.86 - 1.95 (1 H, m),2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.38 (4 H, t, J=7.4Hz), 2.46 (3 H, s), 2.47 - 2.52 (8 H, m), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.31 (1 H, dt, J=13.2, 4.8Hz),3.46 (1 H, ddd, J=12.6, 9.6, 3.2Hz), 3.60 - 3.71 (2 H, m), 3.78 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.0Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz),6.45 (1 H, dd, J=7.5, 2.1Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.3, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz) 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.3Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1732, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1150 cm⁻¹.

[0234]

Working Example 211

(Production of compound 211)

3 - Melting [4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperazinyl] ethyl propionate (308 mg , 0.51mmol) in THF -methanol (1: 1 and 10 ml) , it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (5.0 ml) .

mixture 16.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was neutralized with acetic acid , ethylacetate (100 ml) and methanol (15 ml) was added.

mixture was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , azeotropic boiling it made residue including toluene .

Melting residue in chloroform , it dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 3 - it acquired [4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperazinyl] propanoic acid (compound 211)(321 mg) as amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.51 (2 H, quintet, J=7.4Hz), 1.64 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.87 - 1.95 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.44(4 H, t, J=7.5Hz), 2.46 (3 H, s), 2.52 (2 H, t, J=6.2Hz), 2.6 (2 H, br), 2.7 (4 H, br), 2.77 (2 H, t, J=6.3Hz), 3.32 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz), 3.47 (1 H, ddd, J=13.1, 9.5, 2.3Hz), 3.67(2 H, td, J=6.9, 2.1Hz), 3.80 (1 H, br), 4.45 (1 H, t-like), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.34 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.44 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz) 8.03 (1 H, s),

z), 8.03(1H,s), CO₂H は同定していない。

IR(KBr)1586,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1150,733cm⁻¹.

【0235】

実施例 212

(化合物 212 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(256mg、0.50mmol)をTHF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアナート(44μl)を加えた。

混合物を室温で16時間撹拌した。

メタノール(0.50ml)を加え、1時間撹拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-N-エチル-1-ピペラジニルボキサミド(化合物212)(254mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₁H₄₀ClN₇O₂・1.25H₂O として

elemental analysis values C₃₁H₄₀ClN₇O₂・1.25H₂O として

doing

Calcd:C,61.99;H,7.13;N,16.32.

Found:C,61.95;H,7.04;N,16.01.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.14(3H,t,J=7.1Hz), 1.47-1.56(2H,m), 1.64(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.83-1.96(1H,m), 2.02-2.14(1H,m), 2.38-2.43(6H,m), 2.46(3H,s), 3.23-3.32(3H,m), 3.37(4H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.9,9.8,3.3Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.80(1H,d,J=5.7Hz), 4.38(1H,t,J=5.3Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.2,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1553,1537,1516,1489,1472,1429,1337,1300,1262,1223,1150,997,733cm⁻¹.

【0236】

CO₂H has not done identification .

IR (KBr) 15,861,557,151,414,891,472,142,912,231,150,733 cm⁻¹.

[0235]

Working Example 2 12

(Production of compound 212)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperazinyl) butyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (256 mg , 0.50mmol) after melting, ethyl isocyanate (44;μ l) was added to THF (5.0 ml).

mixture 16 hours was agitated with room temperature .

Including methanol (0.50 ml) , 1 hour it agitated.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =2:1*ethylacetate) , 4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] -N- ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 212) (254 mg) as amorphous .

Calcd:C, 61.99;H, 7.13;N, 16.32.

Found:C, 61.95;H, 7.04;N, 16.01.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.14 (3 H , t , J=7.1Hz) , 1.47 - 1.56 (2 H , m) , 1.64 (2 H , quintet , J=7.1Hz) , 1.83 - 1.96 (1 H , m) , 2.02 - 2.14 (1 H , m) , 2.38 - 2.43 (6 H , m) , 2.46 (3 H , s) , 3.23 - 3.32 (3 H , m) , 3.37 (4 H , t , J=5.1Hz) , 3.46 (1 H , ddd , J=12.9 , 9.8 , 3.3Hz) , 3.66 (2 H , t , J=7.1Hz) , 3.80 (1 H , d , J=5.7Hz) , 4.38 (1 H , t , J=5.3Hz) , 4.48 (1 H , q-like) , 6.34 (1 H , t , J=2.3Hz) , 6.36 - 6.39 (1 H , m) , 6.45 (1 H , dd , J=8.3 , 1.7Hz) , 6.91 (1 H , ddd , J=8.2 , 2.3 , 1.0Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.3Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.0 , 2.2 , 0.9Hz) , 7.16 (1 H , t , J=8.1Hz) 7.24 (1 H , t , J=8.1Hz) , 8.02 (1 H , s) .

TRANSLATION STALLED IR cm⁻¹.KBr

[0236]

実施例 213

(化合物 213 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(255mg, 0.49mmol)を THF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアナート(43 μ l)を加えた。

混合物を室温で 15.5 時間攪拌した。

メタノール(0.50ml)を加え、1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-N-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 213)(272mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 $C_{32}H_{42}N_6O_2$ elemental analysis values
 $IN_7O_2 \cdot 0.5H_2O$ として $C_{32}H_{42}N_6O_2 \cdot 0.5H_2O$ doing

Calcd:C,63.93;H,7.21;N,16.31.

Found:C,63.98;H,7.26;N,16.16.

1H -NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.14(3H,t,J=7.4Hz), 1.34(2H,quintet,J=7.8Hz), 1.51-1.65(4H,m), 1.87-1.95(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.35(2H,t,J=7.8Hz), 2.41(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.28(2H,dq,J=5.4,7.1Hz), 3.23-3.32(1H,m), 3.36(4H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.9,9.9,3.5Hz), 3.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.77(1H,d,J=5.4Hz), 4.36(1H,t,J=5.1Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=7.5,1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.7,2.0Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1595,1553,1489,1472,1429,1337,1298,1258,1223,1148,997,735cm⁻¹.

【0237】

実施例 214

(化合物 214 の製造)

4-[3-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(0.74g, 1.21mmol)をメタノール(15 ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.15g)及び酢

Working Example 2 13

(Production of compound 213)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[5-(1-piperazinyl)pentyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (255 mg , 0.49mmol)after melting, ethyl isocyanate (43;mu l) was added to THF (5.0 ml).

mixture 15.5 hours was agitated with room temperature .

Including methanol (0.50 ml), 1 hour it agitated.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1*ethylacetate), 4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] pentyl] -N-ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 213) (272 mg) as amorphous .

Calcd:C, 63.93;H, 7.21;N, 16.31 .

Found:C, 63.98;H, 7.26;N, 16.16.

1H -nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ 1.14 (3 H , t , J=7.4Hz) , 1.34 (2 H , quintet , J=7.8Hz) , 1.51 - 1.65 (4 H , m) , 1.87 - 1.95 (1 H , m) , 2.05 - 2.12 (1 H , m) , 2.35 (2 H , t , J=7.8Hz) , 2.41 (4 H , t , J=5.0Hz) , 2.46 (3 H , s) , 3.28 (2 H , dq , J=5.4 , 7.1Hz) , 3.23 - 3.32 (1 H , m) , 3.36 (4 H , t , J=5.1Hz) , 3.46 (1 H , ddd , J=12.9 , 9.9 , 3.5Hz) , 3.64 (2 H , t , J=7.2Hz) , 3.77 (1 H , d , J=5.4Hz) , 4.36 (1 H , t , J=5.1Hz) , 4.48 (1 H , q-like) , 6.34 (1 H , t , J=2.1Hz) , 6.38 (1 H , dd , J=7.5 , 1.8Hz) , 6.45(1 H , dd , J=7.7 , 2.0Hz) , 6.92 (1 H , ddd , J=8.2 , 2.3 , 1.0Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.1Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 1.1Hz) 7.16 (1 H , t , J=8.0Hz) , 7.25 (1 H , t , J=8.1Hz) , 8.02 (1 H , s) .

IR (KBr)
 1,595,155,314,891,472,142,913,371,298,125,812,231,148,997,735
 cm ν .

【0237】

Working Example 2 14

(Production of compound 214)

4 - [3 - [5 - [[3 - [3 - (acetyl amino) phenoxy] phenyl] imino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (0.74 g , 1.21mmol) was melted in methanol (15 ml).

cyano tri hydro sodium borate (0.15 g) and acetic acid (0.15

酸(0.15ml)を加えた。

混合物を室温で5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→2:3→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[3-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 214)(428mg)を無色結晶として得た。

mp165-167 deg C.

元素分析値 $C_{34}H_{45}N_7O_4 \cdot 1/3EtOAc$ として

Calcd: C, 65.78; H, 7.45; N, 15.20.

Found: C, 65.58; H, 7.46; N, 14.99.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.46(9H, s), 1.81(2 H, quintet, J=7.4Hz), 1.89-1.97(1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.17(3H, s), 2.37-2.41(6H, m), 2.44(3H, s), 3.35-3.53(2H, m), 3.44(4H, t, J=4.7Hz), 3.67 (2H, t, J=7.4Hz), 3.74(1H, d, J=7.2Hz), 4.46(1H, q-like), 6.33(1H, t, J=2.3Hz), 6.39-6.42(2H, m), 6.7 9(1H, d, J=8.1Hz), 7.10(1H, t-like), 7.14(1H, t, J=8.1Hz), 7.24-7.34(2H, m), 7.68(1H, brs), 7.98(1 H, s).

IR(KBr) 1676, 1601, 1555, 1487, 1429, 1366, 1289, 1256, 1182, 1157, 737 cm^{-1} .

【0238】

実施例 215

(化合物 215 の製造)

[5-[3-[3-(アミノカルボニル)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(494mg, 1.14mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.43ml)、WSC(1.09g)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(175mg)を DMF(15ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、水(200ml)で洗浄した。

ml) was added.

mixture 5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml) , water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1*2:3*1:2*ethylacetate) , 4 - [3 - [5 - [3 - [3 - (acetylamino) phenoxy] anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 214) (428 mg) as colorless crystal .

mp165-167deg C.

elemental analysis values

$C_{34}H_{45}N_7O_4 \cdot 1/3EtOAc$ doing

Calcd: C, 65.78; H, 7.45; N, 15.20.

Found: C, 65.58; H, 7.46; N, 14.99.

1H -nmr (300 MHz , $CDCl_3$) ; δ 1.46 (9 H , s) , 1.81 (2 H , quintet , J=7.4Hz) , 1.89 - 1.97 (1 H , m) , 2.05 - 2.12 (1 H , m) , 2.17(3 H , s) , 2.37 - 2.41 (6 H , m) , 2.44 (3 H , s) , 3.35 - 3.53 (2 H , m) , 3.44 (4 H , t , J=4.7Hz) , 3.67 (2 H , t , J=7.4Hz) , 3.74(1 H , d , J=7.2Hz) , 4.46 (1 H , q-like) , 6.33 (1 H , t , J=2.3Hz) , 6.39 - 6.42 (2 H , m) , 6.79 (1 H , d , J=8.1Hz) , 7.10 (1 H , t-like) , 7.14 (1 H , t , J=8.1Hz) , 7.24 - 7.34 (2 H , m) , 7.68 (1 H , brs) , 7.98 (1 H , s) .

IR (KBr)

1,676,160,115,551,487,142,913,661,289,125,611,821,157,737 cm^{-1} .

[0238]

Working Example 2 15

(Production of compound 215)

[5 - [[3 - [3 - (amino carbonyl) phenoxy] phenyl] amino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (494 mg , 1.14mmol) , 3 - (dimethylamino) propyl amine (0.43 ml) , mixing WSC (1.09 g) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (175 mg) to DMF (15 ml) , 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml) , it washed with water (200 ml) .

水層を酢酸エチル(50ml×5)で抽出した。

有機層を併せ、飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、3-[3-[[8-[2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-2-オキソエチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]ベンズアミド(化合物 215)(272mg)を無色結晶として得た。

mp137-139 deg C.

元素分析値 C₂₈H₃₅N₇O₃・0.5EtOAc として

Calcd:C,64.15;H,7.00;N,17.46.

Found:C,64.36;H,6.93;N,17.81.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.63(2H,quintet,J=6.2Hz), 1.98-2.00(1H,m), 2.04(6H,s), 2.13-2.26(1H,m), 2.31(2H,t,J=6.2Hz), 2.46(3H,s), 3.26-3.44(3H,m), 3.58(1H,ddd,J=12.7,9.7,3.2Hz), 3.98(1H,d,J=6.6Hz), 4.17(1H,t,J=16.2Hz), 4.36(1H,t,J=15.9Hz), 4.54(1H,q-like), 5.64(1H,br), 6.18(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.20(1H,ddd,J=8.1,2.4,1.2Hz), 7.41(1H,t,J=7.8Hz), 7.45(1H,t,J=2.1Hz), 7.51(1H,dt,J=7.8,1.5Hz), 7.55(1H,t-like), 8.10(1H,s).IR(KBr)1665,1599,1580,1559,1510,1489,1441,1227,1152,735cm⁻¹.

【0239】

実施例 216

(化合物 216 の製造)

[5-[[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(278mg,0.62mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.23ml)、WSC(595mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水合物(95mg)を DMF(12ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(100ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml×5)で抽出した。

有機層を併せ、飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 5).

It adjusted organic layer , washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :ethylacetate *ethylacetate :methanol =85:15), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 3 - it acquired [3 - [[8 - [2 - [[3 - (dimethylamino) propyl] amino] - 2 -oxo ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amino] phenoxy] benzamide (compound 215) (272 mg) as colorless crystal .

mp137-139deg C.

elemental analysis values

C₂₈H₃₅N₇O₃*0.5EtOAc doing

Calcd:C, 64.15;H, 7.00;N, 17.46.

Found:C, 64.36;H, 6.93;N, 17.81.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ;de 1.63 (2 H, quintet, J=6.2Hz), 1.98 - 2.00 (1 H, m), 2.04 (6 H, s), 2.13 - 2.26 (1 H, m), 2.31(2 H, t, J=6.2Hz), 2.46 (3 H, s), 3.26 - 3.44 (3 H, m), 3.58 (1 H, ddd, J=12.7, 9.7, 3.2Hz), 3.98 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.17 (1 H, t, J=16.2Hz), 4.36 (1 H, t, J=15.9Hz), 4.54(1 H, q-like), 5.64 (1 H, br), 6.18 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.20 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.2Hz), 7.41 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.45 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.51 (1 H, dt, J=7.8, 1.5Hz) 7.55 (1 H, t-like), 8.10 (1 H, s).IR (KBr)166,515,991,580,155,915,101,489,144,112,271,152,735 cm ⁻¹.

[0239]

Working Example 2 16

(Production of compound 216)

[5 - [[3 - [3 - (acetyl amino) phenoxy] phenyl] amino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (278 mg , 0.62mmol), 3 - (dimethylamino) propyl amine (0.23 ml), mixing WSC (595 mg) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (95 mg) to DMF (12 ml), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml),it washed with water (100 ml).

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 5).

It adjusted organic layer , washed with saturated saline (75

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アセトアミド(化合物 216)(285mg)を無色結晶として得た。

mp113-115 deg C.

元素分析値 $C_{29}H_{37}N_7O_3 \cdot H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{29}H_{37}N_7O_3 \cdot H_2O$ doing

Calcd:C,63.37;H,7.15;N,17.84.

Calcd:C, 63.37;H, 7.15;N, 17.84.

Found:C,63.28;H,7.20;N,17.82.

Found:C, 63.28;H, 7.20;N, 17.82.

1H -NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.63(2H,quintet,J=6.1Hz), 1.95-2.05(1H,m), 2.03(6H,s), 2.12-2.25(1H,m), 2.16(3H,s), 2.31(2H,t,J=6.3Hz), 2.46(3H,s), 3.15-3.44(3H,m), 3.58(1H,ddd,J=12.9,9.6,3.8Hz), 3.93(1H,d,J=7.5Hz), 4.18(1H,t,J=16.2Hz), 4.35(1H,t,J=15.9Hz), 4.52(1H,q-like), 6.35(1H,t,J=1.8Hz), 6.39-6.44(2H,m), 6.79(1H,d,J=8.1Hz), 7.10(1H,s), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.24-7.33(2H,m), 7.55(1H,t-like), 7.58(1H,s), 8.08(1H,s).

1H -nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.63 (2 H, quintet, J=6.1Hz), 1.95 - 2.05 (1 H, m), 2.03 (6 H, s), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 2.16(3 H, s), 2.31 (2 H, t, J=6.3Hz), 2.46 (3 H, s), 3.15 - 3.44 (3 H, m), 3.58 (1 H, ddd, J=12.9, 9.6, 3.8Hz), 3.93 (1 H, d, J=7.5Hz), 4.18 (1 H, t, J=16.2Hz), 4.35(1 H, t, J=15.9Hz), 4.52 (1 H, q-like), 6.35 (1 H, t, J=1.8Hz), 6.39 - 6.44 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.10 (1 H, s), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 - 7.33 (2 H, m), 7.55 (1 H, t-like), 7.58 (1 H, s) 8.08 (1 H, s).

IR(KBr)1667,1601,1557,1516,1487,1437,1258,1182,1157cm⁻¹.

IR (KBr) 1667, 1601, 1557, 1516, 1487, 1437, 1258, 1182 and 1157 cm⁻¹.

【0240】

[0240]

実施例 217

Working Example 2 17

(化合物 217 の製造)

(Production of compound 217)

4-[3-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(378mg, 0.61mmol)を酢酸エチル(21ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(3.0ml)を加えた。

4 - [3 - [5 - [3 - [3 - (acetylamino) phenoxy] anilino] - 2 - methyl - 6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 8 (5 H) - yl] propyl] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl melting (378 mg, 0.61mmol) in ethylacetate (21 ml), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (3.0 ml).

混合物を室温で 20 時間攪拌した。

mixture 20 hours was agitated with room temperature.

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。

saturated sodium bicarbonate * aqueous solution (30 ml) was added.

混合物を酢酸エチル(80ml 及び 30ml×4)ついでジクロロメタン(30ml×5)で抽出した。

mixture ethylacetate (80 ml and 30 ml X 4) was extracted next with dichloromethane (30 ml X 5).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with

クロマトグラフィー(塩基性:クロロホルム→クロロホルム:メタノール=40:1、塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-[3-[[2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 217) (279mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 elemental analysis values

C₂₉H₃₇N₇O

2•0.5H₂O•0.5EtOAc とし

て

Calcd: C, 65.47; H, 7.44; N, 17.24.

Found: C, 65.38; H, 7.53; N, 17.39.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.82(2H, quintet, J=7.2Hz), 1.90-1.99(1H, m), 2.05-2.14(1H, m), 2.17(3H, s), 2.37(2H, t, J=7.4Hz), 2.45(3H, s+4H, br), 2.90(4H, t, J=5.0Hz), 3.58(1H, dt, J=12.9, 5.1Hz), 3.59(1H, ddd, J=13.1, 9.5, 3.7Hz), 3.67(2H, t, J=7.4Hz), 3.75(1H, d, J=6.3Hz), 4.46(1H, q-like), 6.34(1H, t, J=2.1Hz), 6.39-6.43(2H, m), 6.79(1H, d, J=6.9Hz), 7.08(1H, t, J=1.8Hz), 7.14(1H, t, J=8.0Hz), 7.26(1H, t, J=8.0Hz), 7.34(1H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, s), 7.98(1H, s), NH は同定していない。

IR(KBr) 1674, 1601, 1553, 1516, 1487, 1429, 1370, 1321, 1260, 1182, 1150 cm⁻¹.

【0241】

実施例 218

(化合物 218 の製造)

[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(707mg, 1.58mmol)、1-Boc-ピペラジン(883mg)、WSC(1.51g)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水合物(242mg)を DMF(30ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50 ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、4-[[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 218)(803mg)を無色

[shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :chloroform

*chloroform :methanol =40:1, basic :ethylacetate

*ethylacetate :methanol =85:15), it acquired N- [3 - [3 - [[2

-methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl) propyl] - 5, 6, 7 and 8

-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amino]

phenoxy] phenyl] acetamide (compound 217) (279 mg) as

amorphous .

Calcd: C, 65.47; H, 7.44; N, 17.24.

Found: C, 65.38; H, 7.53; N, 17.39.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; de 1.82 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 1.90 - 1.99 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.37(2 H, t, J=7.4Hz), 2.45 (3 H, s+4H, br), 2.90 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.58 (1 H, dt, J=12.9, 5.1Hz), 3.59 (1 H, ddd, J=13.1, 9.5, 3.7Hz), 3.67 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.75 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.46 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.39 - 6.43 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=6.9Hz), 7.08 (1 H, t, J=1.8Hz), 7.14 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.26 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.34 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.66 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), NH has not done identification .

IR (KBr) 1674, 1601, 1553, 1516, 1487, 1429, 1370, 1321, 1260, 1182 and 1150 cm⁻¹.

【0241】

Working Example 2 18

(Production of compound 218)

[5 - [[3 - [3 - (acetyl amino) phenoxy] phenyl] amino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (707 mg , 1.58mmol) , 1 -Boc-piperazine (883 mg) , mixing WSC (1.51 g) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (242 mg) to DMF (30 ml) , 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml) , water (75 ml) and it washed with saturated saline (50 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](ethylacetate *ethylacetate :methanol =85:15), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 4 - [[5 - [3 - [3 - (acetyl amino) phenoxy] anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl itacquired (compound

結晶として得た。

mp134-136 deg C.

元素分析値 $C_{33}H_{41}N_7O_5 \cdot H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{33}H_{41}N_7O_5 \cdot H_2O$ doing

Calcd: C, 62.54; H, 6.84; N, 15.47.

218) (803 mg) as colorless crystal .

mp134-136deg C.

Calcd: C, 62.54; H, 6.84; N, 15.47.

Found: C, 62.71; H, 7.14; N, 15.25.

Found: C, 62.71; H, 7.14; N, 15.25.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.48(9H,s), 1.99-2.09(1H,m), 2.16(3H,s), 2.16-2.20(1H,m), 2.43(3H,s), 3.36-3.69(10H,m), 4.04(1H,d,J=7.8Hz), 4.19(1H,t,J=16.2Hz), 4.52(1H,br), 4.76(1H,t,J=15.9Hz), 6.37(1H,t,J=2.3Hz), 6.40(1H,dd,J=7.8, 1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8, 1.5Hz), 6.80(1H,d,J=8.1Hz), 7.00(1H,t-like), 7.13(1H,t,J=8.0Hz), 7.27(1H,t,J=8.1Hz), 7.38(1H,d,J=8.7Hz), 7.75(1H,brs), 8.02(1H,s).

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9 H, s), 1.99 - 2.09 (1 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.16 - 2.20 (1 H, m), 2.43 (3 H, s), 3.36 - 3.69 (10 H, m), 4.04 (1 H, d, J=7.8Hz), 4.19 (1 H, t, J=16.2Hz), 4.52 (1 H, br), 4.76 (1 H, t, J=15.9Hz), 6.37 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.40 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 6.80 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.00 (1 H, t-like), 7.13 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.27 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.38 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.75 (1 H, brs), 8.02 (1 H, s).

IR(KBr)1671,1599,1557,1487,1426,1256,1182,1157 cm^{-1} .

IR (KBr) 1671, 1599, 1557, 1487, 1426, 1256, 1182 and 1157 cm^{-1} .

【0242】

[0242]

実施例 219

Working Example 219

(化合物 219 の製造)

(Production of compound 219)

4-[6-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.13g、1.78mmol)をメタノール(18ml)に溶解させた。

4 - [6 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] imino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] hexyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.13 g, 1.78mmol) was melted in methanol (18 ml).

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.22g)及び酢酸(0.18ml)を加えた。

cyano tri hydro sodium borate (0.22 g) and acetic acid (0.18 ml) was added.

混合物を室温で 23 時間撹拌した。

mixture 23 hours was agitated with room temperature.

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml), water (30 ml) and it washed with saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、4-[6-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 219)(886mg)をアモルファスとして得た。

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =3:1 *2:1), 4 - [6 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] hexyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 219) (886 mg) as amorphous.

元素分析値 $C_{35}H_{47}ClN_6O_3 \cdot 0.1H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{35}H_{47}ClN_6O_3 \cdot 0.1H_2O$ doing

Calcd: C, 65.99; H, 7.47; N, 13.19.

Found: C, 65.77; H, 7.74; N, 13.36.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.36 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.50 (2H, br), 1.58-1.66 (2H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.33 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.37 (4H, t, J=4.8 Hz), 2.46 (3H, s), 3.31 (1H, d, t, J=12.9, 4.6 Hz), 3.43 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.41-3.49 (1H, m), 3.63 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (1H, d, J=6.6 Hz), 4.48 (1H, q-like), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 6.45 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 6.92 (1H, ddd, J=8.0, 2.3, 0.6 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.16 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.01 (1H, s).

IR (KBr) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173, 1150 cm⁻¹.

【0243】

実施例 220

(化合物 220 の製造)

N-[3-[3-[[2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド (217 mg, 0.42 mmol) を THF (5.0 ml) に溶解させ、無水酢酸 (60 μl) を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

エタノール (5.0 ml) を加えた。

混合物を室温で 15 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性: 酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 9:1) で精製し、N-[3-[3-[[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド (化合物 220) (182 mg) をアモルファスとして得た。

元素分析値 C₃₁H₃₉N₇O
3・H₂O・0.5EtOAc として

elemental analysis values C₃₁

H₃₉N₇O₃・H₂O₃・0.5EtOAc doing

Calcd: C, 63.95; H, 7.32; N, 15.82.

Found: C, 63.96; H, 7.10; N, 16.12.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.82 (2H, quintet, J=7.1 Hz), 1.88-1.97 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.38-2.47 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.37 (1H, dt, J=12.9, 4.8 Hz), 3.46-3.53 (1H, m), 3.48 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.61-3.70 (4H, m), 3.75 (1H, br), 4.46 (1H, br), 6.33 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.12 (1H, t-like), 7.

Calcd: C, 65.99; H, 7.47; N, 13.19.

Found: C, 65.77; H, 7.74; N, 13.36.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 - 1.36 (4 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.50 (2 H, br), 1.58 - 1.66 (2 H, m), 1.86 - 1.94 (1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.33 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.37 (4 H, t, J=4.8 Hz), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.6 Hz), 3.43 (4 H, t, J=5.0 Hz), 3.41 - 3.49 (1 H, m), 3.63 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (1 H, d, J=6.6 Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.0, 2.3, 0.6 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.04 - 7.07 (1 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8 Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173 and 1150 cm⁻¹.

[0243]

Working Example 220

(Production of compound 220)

Melting N-[3-[3-[[2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl) propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amino] phenoxy] phenyl] acetamide (217 mg, 0.42 mmol) in THF (5.0 ml), it added acetic anhydride (60; μl).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature.

ethanol (5.0 ml) was added.

mixture 15 min was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: ethylacetate: ethylacetate: methanol = 9:1), it acquired N-[3-[3-[[8-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl) propyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amino] phenoxy] phenyl] acetamide (compound 220) (182 mg) as amorphous.

Calcd: C, 63.95; H, 7.32; N, 15.82.

Found: C, 63.96; H, 7.10; N, 16.12.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.82 (2 H, quintet, J=7.1 Hz), 1.88 - 1.97 (1 H, m), 2.07 - 2.13 (1 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.17 (3 H, s), 2.38 - 2.47 (6 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.37 (1 H, dt, J=12.9, 4.8 Hz), 3.46 - 3.53 (1 H, m), 3.48 (2 H, t, J=5.0 Hz), 3.61 - 3.70 (4 H, m), 3.75 (1 H, br), 4.46 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.39 - 6.42 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.12 (1 H, t-like), 7.14 (1

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.94-2.08(1H,m), 2.14-2.22(1H,m), 2.16(3H,s), 2.43(3H,s), 2.87(2H,t,J=5.0Hz), 2.94(2H,t,J=4.8Hz), 3.39(1H,dt, J=12.3,4.9Hz), 3.52-3.69(5H,m), 4.07(1H,br), 4.17(1H,t,J=15.9Hz), 4.52(1H,br), 4.77(1H,t,J=16.5Hz), 6.36(1H,t,J=2.1Hz), 6.38-6.41(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.80(1H,dd,J=8.1,1.8 Hz), 6.99(1H,t,J=2.1Hz), 7.13(1H,t,J=8.0Hz), 7.26(1H,t,J=8.1Hz), 7.39(1H,d,J=8.7Hz), 7.89(1 H,s), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1601,1555,1516,1487,1429,1258,1184,1157cm⁻¹.

【0244】

実施例 221

(化合物 221)

4-[[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5 H)-イル]アセチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl (694mg, 1.13mmol)を酢酸エチル(16.8ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(5.6ml)を加えた。

混合物を室温で 17.5 時間撹拌した。

トリエチルアミン(4.7ml)ついで酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を濾過し、濾液に水(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(150ml 及び 50ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル-酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-[3-[[2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 221) (455mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 elemental analysis values

C₂₈H₃₃N₇O

3*0.5H₂O*0.5EtOAc とし

て

Calcd:C,63.36;H,6.74;N,17.24.

Found:C,63.43;H,6.63;N,17.37.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.94-2.08(1H,m), 2.14-2.22(1H,m), 2.16(3H,s), 2.43(3H,s), 2.87(2H,t,J=5.0Hz), 2.94(2H,t,J=4.8Hz), 3.39(1H,dt, J=12.3,4.9Hz), 3.52-3.69(5H,m), 4.07(1H,br), 4.17(1H,t,J=15.9Hz), 4.52(1H,br), 4.77(1H,t,J=16.5Hz), 6.36(1H,t,J=2.1Hz), 6.38-6.41(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.80(1H,dd,J=8.1,1.8 Hz), 6.99(1H,t,J=2.1Hz), 7.13(1H,t,J=8.0Hz), 7.26(1H,t,J=8.1Hz), 7.39(1H,d,J=8.7Hz), 7.89(1 H,s), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

H, t, J=8.1Hz), 7.26 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.32 (1 H, d, J=7.8Hz), 7.67 (1 H, brs) 7.98 (1 H, s).

IR (KBr) 1601, 1555, 1516, 1487, 1429, 1258, 1184 and 1157 cm⁻¹.

[0244]

Working Example 2 21

(compound 221)

4 - [[5 - [3 - [3 - (acetylamino) phenoxy] anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (694 mg , 1.13mmol) in ethylacetate (16.8 ml) , it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (5.6 ml) .

mixture 17.5 hours was agitated with room temperature .

triethylamine (4.7 ml) ethylacetate (50 ml) was added next.

mixture was filtered, water (30 ml) was added to filtrate .

mixture was extracted with ethylacetate (150 ml and 50 ml) .

You washed organic layer with saturated saline (30 ml) , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :ethylacetate *ethylacetate :methanol =85:15) , it acquired N- [3 - [3 - [[2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amino] phenoxy] phenyl] acetamide (compound 221) (455 mg) as amorphous .

Calcd:C, 63.36;H, 6.74;N, 17.24.

Found:C, 63.43;H, 6.63;N, 17.37.

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.94 - 2.08 (1 H, m) , 2.14 - 2.22 (1 H, m) , 2.16 (3 H, s) , 2.43 (3 H, s) , 2.87(2 H, t, J=5.0Hz) , 2.94 (2 H, t, J=4.8Hz) , 3.39 (1 H, dt, J=12.3, 4.9Hz) , 3.52 - 3.69 (5 H, m) , 4.07 (1 H, br) , 4.17 (1 H, t, J=15.9Hz) , 4.52 (1 H, br) , 4.77(1 H, t, J=16.5Hz) , 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz) , 6.38 - 6.41 (1 H, m) , 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz) , 6.80 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz) , 6.99 (1 H, t, J=2.1Hz) , 7.13 (1 H, t, J=8.0Hz) , 7.26(1 H, t, J=8.1Hz) , 7.39 (1 H, d, J=8.7Hz) , 7.89 (1 H, s) , 8.01 (1 H, s) NH has not done identification .

IR(KBr)1644,1601,1557,1514,1487,1437,1260,1182,1157,731 cm^{-1} .

【0245】

実施例 222

(化合物 222)

4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(793 mg, 1.25mmol)を酢酸エチル(18.8ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(6.25ml)を加えた。

混合物を室温で 22.5 時間攪拌した。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(150ml 及び 30ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 222)(615mg)をアモルファスとして得た。

^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.36(4H,m), 1.51-1.66(4H,m), 1.86-1.96(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.31(2H,t,J=7.5Hz), 2.41(4H,br), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=5.0Hz), 3.31(1H,dt,J=13.2,5.0Hz), 3.45(1H,ddd,J=13.1,9.8,3.4Hz), 3.63(2H,d,J=7.7,5.9Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q,J=4.8Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1148 cm^{-1} .

【0246】

実施例 223

(化合物 223 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(187mg)を水(3.5

IR (KBr)

164,416,011,557,151,414,871,437,126,011,821,157,731 cm^{-1} .

【0245】

Working Example 2 22

(compound 222)

4 - [6 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] hexyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (793 mg , 1.25mmol) in ethylacetate (18.8 ml) , it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (6.25 ml) .

mixture 22.5 hours was agitated with room temperature .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (150 ml and 30 ml) .

You washed organic layer with saturated saline (30 ml) , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :ethylacetate *ethylacetate :methanol =9 : 1) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [6 - (1 -piperazinyl) hexyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 222) (615 mg) as amorphous .

^1H -nmr (300 MHz , CDCl_3) ; δ 1.34 - 1.36 (4 H , m) , 1.51 - 1.66 (4 H , m) , 1.86 - 1.96 (1 H , m) , 2.05 - 2.12 (1 H , m) , 2.31 (2 H , t , J=7.5Hz) , 2.41 (4 H , br) , 2.46 (3 H , s) , 2.89 (4 H , t , J=5.0Hz) , 3.31 (1 H , dt , J=13.2 , 5.0Hz) , 3.45 (1 H , ddd , J=13.1 , 9.8 , 3.4Hz) , 3.63 (2 H , dd , J=7.7 , 5.9Hz) , 3.77 (1 H , d , J=6.6Hz) , 4.49 (1 H , q , J=4.8Hz) , 6.34 (1 H , t , J=2.0Hz) , 6.37 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.3 , 0.8Hz) , 6.45 (1 H , dd , J=7.8 , 2.1Hz) , 6.92 (1 H , ddd , J=8.2 , 2.3 , 1.0Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.1Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 0.8Hz) , 7.16 (1 H , t , J=8.1Hz) , 7.24 (1 H , t , J=8.0Hz) , 8.01 (1 H , s) NH has not done identification .

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm^{-1} .

【0246】

Working Example 2 23

(Production of compound 223)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [5 - (1 -piperazinyl) pentyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido water (3.5 ml) andmelting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (187

ml)及び THF(3.5ml)に溶解させ、炭酸カリウム (99mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(51 μ l)を加えた。

混合物を室温で 3 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1 \rightarrow 1:1)で精製し、4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジincarbons acidエチル(化合物 223)(169mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.33(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.56(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.63(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.04-2.14(1H,m), 2.34(2H,t,J=7.5Hz), 2.39(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.48(4H,t,J=5.1Hz), 3.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.81(1H,br), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.49(1H,q,J=4.5Hz), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.5,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1684,1593,1557,1514,1487,1472,1429,1248,1225,1148cm⁻¹.

【0247】

実施例 224

(化合物 224 の製造)

N-[3-[3-[[2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(317mg, 0.61mmol)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(127mg)を加えた。

2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(82mg)及びヨウ化ナトリウム(23mg)を加えた。

混合物を 50 deg C で 5.5 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

mg) in THF (3.5 ml), it added potassium carbonate (99 mg).

ethyl chloroformate (51;mu l) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =3:1 *1:1), 4 - [5 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] pentyl] - 1 -piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 223) (169 mg) as oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.26 (3 H , t , J=7.1Hz) , 1.33 (2 H , quintet , J=7.7Hz) , 1.56 (2 H , quintet , J=7.7Hz) , 1.63 (2 H , quintet , J=7.3Hz) , 1.85 - 1.96 (1 H , m) , 2.04- 2.14 (1 H , m) , 2.34 (2 H , t , J=7.5Hz) , 2.39 (4 H , t , J=5.0Hz) , 2.46 (3 H , s) , 3.31 (1 H , dt , J=12.9 , 4.8Hz) , 3.41 - 3.50 (1 H , m) , 3.48(4 H , t , J=5.1Hz) , 3.64 (2 H , t , J=7.2Hz) , 3.81 (1 H , br) , 4.13 (2 H , q , J=7.1Hz) , 4.49 (1 H , q , J=4.5Hz) , 6.34 (1 H , t , J=2.1Hz) , 6.36 - 6.39 (1 H , m) , 6.45 (1 H , dd , J=7.8 , 1.8Hz) , 6.91 (1 H , ddd , J=8.3 , 2.5 , 0.8Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.1Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 1.1Hz) 7.16 (1 H , t , J=8.1Hz) , 7.24 (1 H , t , J=8.1Hz) , 8.01 (1 H , s) .

IR (KBr) 1684 , 1593 , 1557 , 1514 , 1487 , 1472 , 1429 , 1248 , 1225 and 1148 cm⁻¹.

[0247]

Working Example 2 24

(Production of compound 224)

Suspension doing N- [3 - [3 - [[2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl) ethyl] - 5 , 6 , 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amino] phenoxy] phenyl] acetamide (317 mg , 0.61mmol) in THF (10 ml) , it added potassium carbonate (127 mg) .

2 -chloro -N , N- dimethylacetamide (82 mg) and sodium iodide (23 mg) was added.

mixture 5.5 hours was agitated with 50 deg C .

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、2-[4-[[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 224)(131mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 2.05(1H,br), 2.14-2.20(1H,m), 2.17(3H,s), 2.43(3H,s), 2.56(2H,t,J=5.1Hz), 2.63(2H,t,J=4.8Hz), 2.97(3H,s), 3.07(3H,s), 3.23(2H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.59-3.67(5H,m), 4.05(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,t,J=15.9Hz), 4.51(1H,br), 4.77(1H,t,J=15.9Hz), 6.36(1H,t,J=2.1Hz), 6.40(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.45(1H,d,J=7.5Hz), 6.80(1H,d,J=8.1Hz), 6.99(1H,t-like), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.27(1H,t,J=8.1Hz), 7.39(1H,d,J=7.5Hz), 7.81(1H,brs), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1645,1601,1557,1508,1487,1439,1260,1184,1157cm⁻¹.

【0248】

実施例 225

(化合物 225 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(206mg)を水(4.0ml)及び THF(4.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(112mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(58μl)を加えた。

混合物を室温で2.5時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸エチル(化合物 225)(188mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.52(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.64(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.02-2.14(1H,m), 2.39(4H,t,J=4.8Hz), 2.40(2H,t,J=7.5Hz), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.42-3.50(1H,m), 3.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:ethylacetate*ethylacetate:methanol=9:1), 2-[4-[[5-[3-[3-(acetylamino)phenoxy]anilino]-2-methyl-6,7-dihydropyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]acetyl]-1-piperaziny] -N,N-dimethylacetamide it acquired (compound 224) (131 mg) as amorphous.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 2.05 (1 H, br), 2.14 - 2.20 (1 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.56 (2 H, t, J=5.1Hz), 2.63 (2 H, t, J=4.8Hz), 2.97 (3 H, s), 3.07 (3 H, s), 3.23 (2 H, s), 3.38 (1 H, dt, J=12.3, 4.8Hz), 3.59 - 3.67 (5 H, m), 4.05 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.18 (1 H, t, J=15.9Hz), 4.51 (1 H, br), 4.77 (1 H, t, J=15.9Hz), 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.40 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.45 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.80 (1 H, d, J=8.1Hz), 6.99 (1 H, t-like), 7.13 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.27 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.39 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.81 (1 H, brs), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1645, 1601, 1557, 1508, 1487, 1439, 1260, 1184 and 1157 cm⁻¹.

[0248]

Working Example 225

(Production of compound 225)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[4-(1-piperaziny] butyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido water (4.0 ml) and melting [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (206 mg) in THF (4.0 ml), it added potassium carbonate (112 mg).

ethyl chloroformate (58;μl) was added.

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=3:1*1:1), 4-[4-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]butyl]-1-piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 225) (188 mg) as oil.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.52 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.64 (2 H, quintet, J=7.3Hz), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.02 - 2.14 (1 H, m), 2.39 (4 H, t, J=4.8Hz), 2.40 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.46 (3 H, s), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz), 3.42 - 3.50 (1 H, m), 3.48

48(4H,t,J=5.0Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.81(1H, d,J=5.4Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.4Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3, 1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1, 2.1,1.2Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8 Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1686,1593,1555,1512,1472,1431,1246,1227,1148,1130cm⁻¹.

[0249]

実施例 226

(化合物 226 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(202mg)を水(4.0 ml)及び THF(4.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(104mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(54μl)を加えた。

混合物を室温で3時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジニカルボン酸エチル(化合物 226)(183mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.34-1.36(4H,m), 1.48-1.53(2H,m), 1.61(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.85-1.95(1H,m), 2.03-2.14(1H,m), 2.33(2H,t,J=7.7Hz), 2.38(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.41-3.48(1H,m), 3.48(4H,t,J=5.0Hz), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.81(1H,d,J=6.0Hz), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.91(1H,dd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)2932,1696,1593,1557,1514,1472,1429,1289,1246,1227,1148,1132,999cm⁻¹.

IR

(KBr)293,216,961,593,155,715,141,472,142,912,891,246,122,711,481,132,999,1696,1593,1557,1514,1472,1429,1289,1246,1227,1148,1132 and 999 cm⁻¹.

(4 H, t, J=5.0Hz), 3.66(2 H, t, J=7.1Hz), 3.81 (1 H, d, J=5.4Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.36 - 6.39 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.4Hz), 6.91(1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz) 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1686, 1593, 1555, 1512, 1472, 1431, 1246, 1227, 1148 and 1130 cm⁻¹.

[0249]

Working Example 2 26

(Production of compound 226)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[6-(1-piperazinyl) hexyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido water (4.0 ml) and melting [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (202 mg) in THF (4.0 ml), it added potassium carbonate (104 mg).

ethyl chloroformate (54;μl) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic:hexane:ethylacetate =3:1*1:1), 4-[6-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-8 (5 H)-yl] hexyl]-1-piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 226) (183 mg) as oil.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.34 - 1.36 (4 H, m), 1.48 - 1.53 (2 H, m), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.85 - 1.95 (1 H, m), 2.03 - 2.14 (1 H, m), 2.33 (2 H, t, J=7.7Hz), 2.38 (4 H, t, J=5.0Hz), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.8Hz), 3.41 - 3.48 (1 H, m), 3.48 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.81 (1 H, d, J=6.0Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz), 6.36 - 6.39 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz) 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.01 (1 H, s).

【0250】

実施例 227

(化合物 227)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキシ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド (195mg, 0.36mmol)、エトキシアミン塩酸塩(52mg)及びピリジン(72 μ l)をメタノール(4.0ml)に混合させ、60 deg C で 1.5 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-(エトキシイミノ)-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド(化合物 227 の製造)(146mg)を無色結晶として得た。

mp108-109 deg C.

元素分析値 $C_{31}H_{38}ClN_7O_3$ として

Calcd:C,62.88;H,6.47;N,16.56.

Found:C,62.53;H,6.19;N,16.47.

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.24(3H,t,J=7.1Hz), 1.96-2.05(1H,m), 2.13-2.19(1H,m), 2.23(2H,t,J=5.9Hz), 2.44-2.54(8H,m), 2.48(3H,s), 3.37(2H,q,J=5.7Hz), 3.45(1H,dt,J=12.6,4.8Hz), 3.62(1H,ddd,J=12.7,9.5,3.4Hz), 3.82(1H,d,J=7.2Hz), 4.06(2H,q,J=7.1Hz), 4.21(1H,d,J=15.6Hz), 4.33(1H,d,J=15.6Hz), 4.56(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,dd,J=8.3,2.0Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.72(1H,t-like), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.6,1.2Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.05-7.08(1H,m), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.12(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1559,1514,1489,1472,1429,1337,1223,1150 cm^{-1} .

【0251】

実施例 228

[0250]

Working Example 2 27

(compound 227)

2 - [5 - [3 - (3-chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-[2 - (4 -oxo -1- bipyridinyl) ethyl] acetamide (195 mg, 0.36mmol), ethoxy amine acetate (52 mg) and mixing pyridine (72 μ l) to methanol (4.0 ml), 1.5 hours it agitated with 60 deg C.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:1*ethylacetate), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, 2 - [5 - [3 - (3-chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N- itacquired [2 - [4 - (ethoxyimino) - 1 -bipyridinyl] ethyl] acetamide (Production of compound 227) (146 mg) as colorless crystal.

mp108-109deg C.

elemental analysis values C₃₁

</sub>H₃₈CIN₇O₃ doing

Calcd:C, 62.88;H, 6.47;N, 16.56.

Found:C, 62.53;H, 6.19;N, 16.47.

¹H-nmr (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.96 - 2.05 (1 H, m), 2.13 - 2.19 (1 H, m), 2.23 (2 H, t, J=5.9Hz), 2.44 - 2.54 (8 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.37 (2 H, q, J=5.7Hz), 3.45 (1 H, dt, J=12.6, 4.8Hz), 3.62 (1 H, ddd, J=12.7, 9.5, 3.4Hz), 3.82 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.06 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.21(1 H, d, J=15.6Hz), 4.33 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.56 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.39 (1 H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.72 (1 H, t-like), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.6, 1.2Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.05 - 7.08 (1 H, m), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz) 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.12 (1 H, s).

IR (KBr) 1669, 1586, 1559, 1514, 1489, 1472, 1429, 1337, 1223 and 1150 cm^{-1} .

[0251]

Working Example 2 28

(化合物 228 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(234mg, 0.44mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(62 μ l)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[6-(4-アセチル-1-ピペラジニル)]ヘキシル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 228)(189mg)をオイルとして得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.34-1.43(4H,m), 1.46-1.51(2H,m), 1.61(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.03-2.12(1H,m), 2.08(3H,s), 2.29-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.6, 4.7Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.46(2H,t,J=5.1Hz), 3.60-3.65(4H,m), 3.82(1H,d,J=5.7Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.35-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.4,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.1,1.2Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1636,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1148,999,735cm⁻¹.

【0252】

実施例 229

(化合物 229 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(178mg, 0.33mmol)を THF(4.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアナート(29 μ l)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、30 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-N-エチル-1-ピペラジニカルボキサミド(化合物 229)を得た。

(Production of compound 228)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [6 - (1 -piperazinyl) hexyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (234 mg , 0.44mmol) in THF (5.0 ml) , it added acetic anhydride (62;mu l) .

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol (1.0 ml) , 1 hour it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1*ethylacetate) , N- [8 - [6 - (4 -acetyl -1- piperazinyl)] hexyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amine (compound 228) (189 mg)as oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ 1.34 - 1.43 (4 H , m) , 1.46 - 1.51 (2 H , m) , 1.61 (2 H , quintet , J=7.1Hz) , 1.85 - 1.96 (1 H , m) , 2.03 - 2.12 (1 H , m) , 2.08 (3 H , s) , 2.29 - 2.44 (6 H , m) , 2.46 (3 H , s) , 3.31 (1 H , dt , J=12.6, 4.7Hz) , 3.41 - 3.50(1 H , m) , 3.46 (2 H , t , J=5.1Hz) , 3.60 - 3.65 (4 H , m) , 3.82 (1 H , d , J=5.7Hz) , 4.49 (1 H , q , J=4.2Hz) , 6.34 (1 H , t , J=2.0Hz) , 6.35 - 6.39(1 H , m) , 6.45 (1 H , dd , J=8.1, 2.1Hz) , 6.91 (1 H , ddd , J=8.4, 2.4, 0.9Hz) , 7.01 (1 H , t , J=2.3Hz) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.1, 2.1, 1.2Hz) , 7.16 (1 H , t , J=8.1Hz) , 7.24 (1 H , t , J=8.1Hz) , 8.01 (1 H , s) .

IR (KBr)

163,615,931,557,151,414,891,472,142,912,231,148,999,735 cm ⁻¹.

[0252]

Working Example 2 29

(Production of compound 229)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [6 - (1 -piperazinyl) hexyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (178 mg , 0.33mmol)after melting, ethyl isocyanate (29;mu l) was added to THF (4.0 ml) .

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol (1.0 ml) , 30 min it agitated.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1*ethylacetate) , 4 - [6 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] hexyl] -N-ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 229)

物 229)(190mg)をアモルファスとして得た。

(190 mg) as amorphous .

元素分析値 $C_{33}H_{44}C$

elemental analysis values

$IN_2O_2 \cdot 1/3H_2O$ として

$C_{33}H_{44}ClN_7O_2 \cdot 1/3H_2O$ doing

Calcd:C,64.74;H,7.35;N,16.02.

Calcd:C, 64.74;H, 7.35;N, 16.02.

Found:C,64.55;H,7.43;N,15.75.

Found:C, 64.55;H, 7.43;N, 15.75.

1H -NMR(300MHz,CDCl₃) δ 1.14(3H,t,J=7.2Hz), 1.34-1.36(4H,m), 1.50(2H,br), 1.61(2H,quintet, J=7.1Hz), 1.87-1.96(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.34(2H,t,J=7.5Hz), 2.41(4H,t,J=5.1Hz), 2.46(3H,s), 3.23-3.33(3H,m), 3.36(4H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=13.1,10.0,3.2Hz), 3.63(2H,t,J=7.1Hz), 3.77(1H,d,J=5.7Hz), 4.36(1H,t,J=4.8Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.6,2.0Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,dd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

1H -nmr (300 MHz , CDCl₃); δ 1.14 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.34 - 1.36 (4 H, m), 1.50 (2 H, br), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.87 - 1.96(1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.34 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.41 (4 H, t, J=5.1Hz), 2.46 (3 H, s), 3.23 - 3.33 (3 H, m), 3.36(4 H, t, J=5.1Hz), 3.46 (1 H, ddd, J=13.1, 10.0, 3.2Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.77 (1 H, d, J=5.7Hz), 4.36 (1 H, t, J=4.8Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.36 - 6.39(1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz) 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02 (1 H, s).

IR(KBr)1595,1553,1489,1472,1429,1260,1223,1148cm⁻¹.

IR (KBr) 1595, 1553, 1489, 1472, 1429, 1260, 1223 and 1148 cm⁻¹.

【0253】

[0253]

実施例 230

Working Example 2 30

(化合物 230 の製造)

(Production of compound 230)

2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.9g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晚還流した。

overnight reflux it did 2 -methyl -9-propyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.3 g), 4 - (4 -chlorophenoxy) aniline (0.9 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (25 ml), making use of Dean-Stark trap .

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.31g)を得た。

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),colorless crystal (0.31 g) was acquired.

結晶(0.2g)をエタノール(50ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で撹拌した。

It melted crystal (0.2 g) in ethanol (50 ml), it agitated with room temperature including sodium borohydride * of excess .

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),N- [4 - (4 -chlorophenoxy)

(2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 230) (0.17g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.59-1.76 (2H, m), 1.96-2.14 (4 H, m), 2.48 (3H, s), 3.30-3.48 (2H, m), 3.61-3.80 (2H, m), 3.87 (1H, br), 4.60-4.64 (1H, m), 6.49 (2H, d, J = 4.5 Hz), 6.81-6.86 (4H, m), 7.21 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.06 (1H, s).

【0254】

実施例 231

(化合物 231 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.35g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.4g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.46g)を得た。

結晶(0.36g)をメタノール(20ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で撹拌した。

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 231)(0.25g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.32 (6H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.85 (1H, br), 7.21 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0255】

実施例 232

phenyl] -N- it acquired (2 -methyl -9-propyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 230) (0.17 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 0.96 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.59 - 1.76 (2 H, m), 1.96 - 2.14 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.30 -3.48 (2 H, m), 3.61 - 3.80 (2 H, m), 3.87 (1 H, br), 4.60 - 4.64 (1 H, m), 6.49 (2 H, d, J=4.5Hz), 6.81 - 6.86(4 H, m), 7.21 (2 H, d, J=4.5Hz), 8.06 (1 H, s).

【0254】

Working Example 2 31

(Production of compound 231)

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.35 g), 4 - (4 -chlorophenoxy) aniline (1.4 g), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (20 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),colorless crystal (0.46 g) was acquired.

It melted crystal (0.36 g) in methanol (20 ml), it agitated with room temperature including sodium borohydride * of excess .

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 231) (0.25 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.20 - 1.32 (6 H, m), 1.94 - 2.13 (4 H, m), 2.75 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.33 - 3.41 (1 H, m), 3.59 - 3.63 (1 H, m), 3.67 (2 H, q, J=7.0Hz), 3.85 (1 H, br), 7.21 (2 H, d, J=4.5Hz), 8.09 (1 H, d, J=7.6Hz).

【0255】

Working Example 2 32

(化合物 232 の製造)

9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.35g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.33g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色結晶(0.65g)を得た。

メタノール(75ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で攪拌した。

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 232)(0.34g)を無色結晶として得た。

mp.100.5-104 deg C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.46-0.63 (2H, m), 0.77-0.91 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.86-2.06 (4H, m), 2.83 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.87-2.94 (1H, m), 3.39-3.58 (4H, m), 3.88 (1H, br), 4.43-4.47 (1H, m), 6.44 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.79-6.85 (4H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.17 (1H, s).

【0256】

実施例 233

(化合物 233 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.35g)、2-(フェニルチオ)アニリン(1.3g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(15ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて2週間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

(Production of compound 232)

overnight reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.35 g), 4 - (4 -chlorophenoxy) aniline (1.33 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (20 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),pale yellow crystal (0.65 g) was acquired.

It melted in methanol (75 ml), it agitated with room temperature including the sodium borohydride * of excess .

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 232) (0.34 g) as colorless crystal .

mp.100.5-104deg C

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 0.46 - 0.63 (2 H, m), 0.77 - 0.91 (2 H, m), 1.33 (3 H, t, J=7.6Hz), 1.86 - 2.06 (4 H, m), 2.83 (2 H, q, J=7.6Hz), 2.87 - 2.94 (1 H, m), 3.39 - 3.58 (4 H, m), 3.88 (1 H, br), 4.43 - 4.47 (1 H, m), 6.44(2 H, d, J=8.7Hz), 6.79 - 6.85 (4 H, m), 7.21 (2 H, d, J=8.7Hz), 8.17 (1 H, s).

[0256]

Working Example 2 33

(Production of compound 233)

2 weeks reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.35 g), 2 - (phenylthio) aniline (1.3 g),p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (15 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.53g)を得た。

結晶(0.1g)を THF(5ml)に溶かし、窒素雰囲気下、氷冷にて、ボラン—THF 溶液(1M、0.5ml)を滴下した。

氷冷、3 時間攪拌後、ボラン—THF 溶液(1M、0.3ml)を滴下し氷冷、1 時間攪拌した。

1N 塩酸を加え攪拌後、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 233)(0.024g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.67-2.05 (4H, m), 2.72 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.59 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.57-4.63 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03-7.12 (3H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.88 (1H, s).

【0257】

実施例 234

(化合物 234 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.6g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(7.5ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晚還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、3

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),colorless crystal (0.53 g) was acquired.

crystal (0.1 g) was melted in THF (5 ml), under nitrogen atmosphere , with the ice cooling , borane *THF solution (1 M, 0.5ml) was dripped.

After ice cooling , 3 hours agitating, it dripped borane *THF solution (1 M, 0.3ml) and ice cooling , 1 hour agitated.

After agitating, solvent was removed including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid including 1 N hydrochloric acid .

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), N- (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) -N- itacquired [2 - (phenylthio) phenyl] amine (compound 233) (0.024 g) as pale yellow oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.16 (3 H, t, J=7.0Hz) , 1.28 (3 H, t, J=7.5Hz) , 1.67 - 2.05 (4 H, m) , 2.72 (2 H, q, J=7.5Hz) , 3.08 - 3.17 (1 H, m) , 3.32 - 3.40 (1 H, m) , 3.59 (2 H, q, J=7.0Hz) , 4.57 - 4.63 (1 H, m) , 5.12 (1 H, d, J=2.7Hz) , 6.52 (1 H, d, J=7.5Hz) , 6.70 (1 H, t, J=7.5Hz) , 7.03 - 7.12 (3 H, m) , 7.18 - 7.32 (3 H, m) , 7.50 (1 H, d, J=7.8Hz) , 7.88 (1 H, s) .

[0257]

Working Example 2 34

(Production of compound 234)

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.2 g) , 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (0.6 g) , p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (7.5 ml) , making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),colorless oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml) , room temperature , 3 hours it agitated acetic acid (0.1 ml),including cyano tri hydro sodium

時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 234)(0.21g)を淡黄色結晶として得た。

mp.77-79 deg C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.18-1.31 (6H, m), 1.91-2.08 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.29-3.37 (1H, m), 3.55-3.68 (3H, m), 4.08 (1H, br), 4.60-4.66 (1H, m), 6.17-6.19 (1H, m), 6.29-6.33 (2H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, s).

【0258】

実施例 235

(化合物 235 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、3-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(0.65g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(7.5ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、褐色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-[(4-クロロフェニル)チオ]フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 235)(0.

borate (0.1 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

It removed solvent, N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-N-(2 and 9-diethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[pyrimido][4 and 5-b]azepine-5-yl)amine (compound 234)(0.21 g) as pale yellow crystal.

mp.77-79deg C

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.18 - 1.31 (6 H, m), 1.91 - 2.08 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.29 - 3.37 (1 H, m), 3.55 - 3.68 (3 H, m), 4.08 (1 H, br), 4.60 - 4.66 (1 H, m), 6.17 - 6.19 (1 H, m), 6.29 - 6.33 (2 H, m), 6.83 - 6.87 (1 H, m), 6.99 - 7.04 (2 H, m), 7.08 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.20 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.06 (1 H, s).

[0258]

Working Example 235

(Production of compound 235)

overnight reflux it did 2 and 9-diethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[pyrimido][4 and 5-b]azepine-5-on (0.2 g), 3-[(4-chlorophenyl)thio]aniline (0.65 g), p-toluenesulfonic acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (7.5 ml), making use of Dean-Stark trap.

Including sodium bicarbonate water solution, it extracted with ethylacetate.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent:ethylacetate/hexane),brown oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml), room temperature, 3 hours it agitated acetic acid (0.1 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

It removed solvent, it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent:ethylacetate/hexane),N-[3-[(4-chlorophenyl)thio]phenyl]-N-(2 and 9-diethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[pyrimido][4 and 5-b]azepine-5-yl)

3g)を淡褐色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.33 (6H, m), 1.88-2.08 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 3.52-3.70 (3H, m), 3.97 (1H, br), 4.60 (1H, br), 6.39-6.47 (2H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.12-7.27 (4H, m), 8.02 (1H, s).

【0259】

実施例 236

(化合物 236 の製造)

9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.6g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(10ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、2時間撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 236)(0.29g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.42-0.60 (2H, m), 0.76-0.88 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.84-1.96 (4H, m), 2.77-2.91 (3H, m), 3.34-3.51 (2H, m), 4.13 (1H, br), 4.44 (1H, br), 6.09-6.11 (1H, m), 6.22-6.33 (2H, m), 6.80-6.86 (1H, m), 6.96-7.24 (4H, m), 8.14 (1H, s).

【0260】

実施例 237

amine (compound 235) (0.3 g) as light brown oil .

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); de 1.22 - 1.33 (6 H, m), 1.88 - 2.08 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz), 3.26 - 3.38 (1 H, m), 3.52 - 3.70 (3 H, m), 3.97 (1 H, br), 4.60 (1 H, br), 6.39 - 6.47 (2 H, m), 6.62 - 6.67 (1 H, m), 7.03 - 7.11 (1 H, m), 7.12 - 7.27 (4 H, m), 8.02 (1 H, s).

[0259]

Working Example 2 36

(Production of compound 236)

overnight reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.2 g), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (0.6 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (10 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),yellow oil was acquired.

It melted in methanol (25 ml), room temperature , 2 hours it agitated acetic acid (0.1 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 236) (0.29 g) as pale yellow oil .

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); de 0.42 - 0.60 (2 H, m), 0.76 - 0.88 (2 H, m), 1.33 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.84 - 1.96 (4 H, m), 2.77 - 2.91 (3 H, m), 3.34 - 3.51 (2 H, m), 4.13 (1 H, br), 4.44 (1 H, br), 6.09 - 6.11 (1 H, m), 6.22 - 6.33 (2 H, m), 6.80 - 6.86 (1 H, m), 6.96 - 7.24 (4 H, m), 8.14 (1 H, s).

[0260]

Working Example 2 37

(化合物 237 の製造)

9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、2-(フェニルチオ)アニリン(0.52g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(10ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて1週間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイルを得た。

メタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、一晩撹拌した。

酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を追加し、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 237)(0.17g)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.45-0.56 (2H, m), 0.72-0.84 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.66-1.96 (4H, m), 2.75-2.89 (3H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 5.25 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.68 (1H, dt, J = 1.2, 7.5 Hz), 7.01-7.28 (6H, m), 7.48 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.99 (1H, s).

[0261]

実施例 238

(化合物 238 の製造)

9-シクロプロピル-2-エトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.4g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

(Production of compound 237)

1 week reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.2 g), 2 - (phenylthio) aniline (0.52 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (10 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), pale yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (25 ml), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.1 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g).

acetic acid (0.1 ml), it added cyano tri hydro sodium borate (0.1 g), room temperature , overnight agitated.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) -N- it acquired [2 - (phenylthio) phenyl] amine (compound 237)(0.17 g) as yellow oyl .

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃) δ 0.45 - 0.56 (2 H, m), 0.72 - 0.84 (2 H, m), 1.31 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.66 - 1.96 (4 H, m), 2.75 - 2.89 (3 H, m), 3.28 - 3.35 (2 H, m), 4.44 - 4.52 (1 H, m), 5.25 (1 H, d, J=7.4Hz), 6.45 (1 H, d, J=8.0Hz), 6.68 (1 H, dt, J=1.2, 7.5Hz), 7.01 - 7.28 (6 H, m), 7.48 (1 H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.99 (1 H, s).

[0261]

Working Example 238

(Production of compound 238)

overnight reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethoxy -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.15 g), 4 - (4 -chlorophenoxy) aniline (0.4 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (20 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶を得た。

メタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.03ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.14g)を加え、室温、2時間撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(9-シクロプロピル-2-エトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 238)(0.14g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.50-0.64 (2H, m), 0.76-0.98 (2H, m), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.83-2.06 (4H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 3.89 (1H, br), 4.32-4.44 (3H, m), 6.45 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.80-6.86 (4H, m), 7.21 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.01 (1H, s).

【0262】

実施例 239

(化合物 239 の製造)

9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.12g)、4-(4-テトラヒドロピランニルチオ)アニリン(0.22g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(15ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.06ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.07g)を加え、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),colorless crystal was acquired.

It melted in methanol (50 ml), room temperature , 2 hours it agitated acetic acid (0.03 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.14 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (9 -cyclopropyl -2- ethoxy -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 238)(0.14 g) as colorless oyl .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) δ 0.50 - 0.64 (2 H, m), 0.76 - 0.98 (2 H, m), 1.41 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.83 - 2.06 (4 H, m), 2.88 - 2.95 (1 H, m), 3.42 - 3.58 (2 H, m), 3.89 (1 H, br), 4.32 - 4.44 (3 H, m), 6.45 (2 H, d, J=8.7Hz), 6.80 - 6.86 (4 H, m), 7.21 (2 H, d, J=9.3Hz), 8.01 (1 H, s).

[0262]

Working Example 239

(Production of compound 239)

overnight reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.12 g), 4 - (4 -tetrahydropyranyl thio) aniline (0.22 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (15 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),colorless oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.06 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.07 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[4-(4-テトラヒドロピラニルチオ)フェニル]-N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 239)(0.1g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.46-0.64 (2H, m), 0.76-0.91 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.53-1.66 (2H, m), 1.80-2.05 (6H, m), 2.82 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.86-3.02 (2H, m), 3.33-3.59 (4H, m), 3.91-3.98 (2H, m), 4.06 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.48 (1H, br), 6.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.13 (1H, s).

【0263】

実施例 240

(化合物 240 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、3-(4-カルバモイルフェノキシ)アニリン(0.5g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(100ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて 2 週間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶を得た。

メタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(4-カルバモイルフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 240)(0.14g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.32 (6H, m), 1.95-2.11 (4H, m), 2.73 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 3.54-3.69 (3H, m), 4.04 (1H, br), 4.62 (1H, br), 5.95 (2H, br), 6.19-6.21 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 2.2 Hz),

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [4 - (4 -tetrahydropyranyl thio) phenyl] -N- it acquired (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 239) (0.1 g) as pale yellow oil .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ 0.46 - 0.64 (2 H , m) , 0.76 - 0.91 (2 H , m) , 1.32 (3 H , t , J=7.5Hz) , 1.53 - 1.66 (2 H , m) , 1.80 - 2.05 (6 H , m) , 2.82 (2 H , q , J=7.5Hz) , 2.86 - 3.02 (2 H , m) , 3.33 - 3.59 (4 H , m) , 3.91 - 3.98 (2 H , m) , 4.06 (1 H , d , J=6.3Hz) , 4.48 (1 H , br) , 6.40 (2 H , d , J=8.7Hz) , 7.25 (2 H , d , J=8.7Hz) , 8.13 (1 H , s) .

[0263]

Working Example 240

(Production of compound 240)

2 weeks reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.15 g) , 3 - (4 -carbamoil phenoxy) aniline (0.5 g) , p-toluenesulfonic acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (100 ml) , making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuomatogurafii] (elution solvent : ethylacetate /hexane) , colorless crystal was acquired.

It melted in methanol (50 ml) , room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.02 ml) , including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g) .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [3 - (4 -carbamoil phenoxy) phenyl] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 240) (0.14 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ; δ 1.16 - 1.32 (6 H , m) , 1.95 - 2.11 (4 H , m) , 2.73 (2 H , q , J=7.5Hz) , 3.28 - 3.40 (1 H , m) , 3.54 - 3.69 (3 H , m) , 4.04 (1 H , br) , 4.62 (1 H , br) , 5.95 (2 H , br) , 6.19 - 6.21 (1 H , m) , 6.33 (1 H , d , J=2.2Hz) , 6.37 (1 H , d , J=2.2Hz) , 6.97 (2 H , d ,

6.37 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, s).

【0264】

実施例 241

(化合物 241 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、3-アミノベンジルアルコール(0.25g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(15ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、3時間撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 241)(0.11g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.35 (6H, m), 1.94-2.10 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 3.55-3.71 (3H, m), 3.88 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.59 (2H, s), 4.67-4.70 (1H, m), 6.45-6.49 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.07 (1H, s).

【0265】

実施例 242

(化合物 242 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、3-(4-シアノフェノキシ)アニリン(0.3g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて2週間還流した。

J=8.8Hz), 7.11 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.77 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1 H, s).

【0264】

Working Example 2 41

(Production of compound 241)

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.15 g), 3 -amino benzyl alcohol (0.25 g), the p-toluenesulfonic acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (15 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),colorless oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml), room temperature , 3 hours it agitated acetic acid (0.02 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [3 - (hydroxymethyl) phenyl] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 241)(0.11 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃);de 1.20 - 1.35 (6 H, m), 1.94 - 2.10 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz), 3.34 - 3.43 (1 H, m),3.55 - 3.71 (3 H, m), 3.88 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.59 (2 H, s), 4.67 - 4.70 (1 H, m), 6.45 - 6.49 (1 H, m), 6.59(1 H, s), 6.69 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.13 (1 H, t, J=7.7Hz), 8.07 (1 H, s).

【0265】

Working Example 2 42

(Production of compound 242)

2 weeks reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.15 g), 3 - (4 -cyano phenoxy) aniline (0.3 g),p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (20 ml), making use of Dean-Stark trap .

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(4-シアノフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 242)(0.06g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.17-1.35 (6H, m), 1.95-2.09 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.57-3.70 (3H, m), 4.00 (1H, br), 4.63 (1H, br), 6.18-6.20 (1H, m), 6.33-6.41 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

【0266】

実施例 243

(化合物 243 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)、p-アミノベンゾニトリル(0.48g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて4日間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色結晶(0.16g)を得た。

結晶(0.12g)、トリメチルスタニルアジド(0.36g)をトルエン(20ml)中、一晩還流した。

酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥

Including sodium bicarbonate water solution, it extracted with ethylacetate.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), colorless oil was acquired.

It melted in methanol (20 ml), room temperature, overnight it agitated acetic acid (0.02 ml), including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

It removed solvent, N-[3-(4-cyano phenoxy) phenyl]-N- it acquired (2 and 9-diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido] [4 and 5-b] azepine -5-yl) amine (compound 242) (0.06 g) as colorless oil.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); δ 1.17 - 1.35 (6 H, m), 1.95 - 2.09 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.30 - 3.40 (1 H, m), 3.57 - 3.70 (3 H, m), 4.00 (1 H, br), 4.63 (1 H, br), 6.18 - 6.20 (1 H, m), 6.33 - 6.41 (2 H, m), 6.98 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.57 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1 H, s).

[0266]

Working Example 2 43

(Production of compound 243)

4 day reflux it did 2 and 9-diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido] [4 and 5-b] azepine -5-on (0.3 g), p- amino benzonitrile (0.48 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (20 ml), making use of Dean-Stark trap.

Including sodium bicarbonate water solution, it extracted with ethylacetate.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), pale yellow crystal (0.16 g) was acquired.

crystal (0.12 g), trimethyl stannyl azido (0.36 g) was done in toluene (20 ml), overnight reflux.

It extracted with ethylacetate, after washing, it dried organic layer with water and saturated saline making use of anhydrous

した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール)を用いて精製し、淡黄色アモルファスを得た。

メタノール(30ml)に溶かし、酢酸(0.05ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.05g)を加え、室温、一晚攪拌した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール)を用いて精製し、N-(2,9-ジエチル-N-[4-(5-テトラゾリル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 243)(0.03g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.29 (6H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 6.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz).

【0267】

実施例 244

(化合物 244 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)、p-アミノベンズニトリル(0.48g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて4日間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色結晶(0.16g)を得た。

結晶(0.06g)をメタノール(10ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、一晚攪拌した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 244)(0.04g)を無色オイルとして得た。

magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /methanol),pale yellow amorphous was acquired.

It melted in methanol (30 ml), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.05 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.05 g).

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /methanol), itacquired N- (2 and 9 -diethyl -N- [4 - (5 -tetrazolyl) phenyl] - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 243) (0.03 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;δ 1.19 - 1.29 (6 H, m), 2.05 - 2.25 (4 H, m), 2.71 - 2.82 (2 H, m), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.52 - 3.63 (1 H, m), 3.82 - 3.89 (2 H, m), 4.65 - 4.75 (1 H, m), 6.17 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.39(1 H, s), 7.55 (2 H, d, J=8.8Hz).

[0267]

Working Example 2 44

(Production of compound 244)

4 day reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.3 g), p- amino benzonitrile (0.48 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (20 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), pale yellow crystal (0.16 g) was acquired.

It melted crystal (0.06 g) in methanol (10 ml), room temperature , overnight it agitated the acetic acid (0.02 ml), including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g).

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),N- (4 -cyanophenyl) -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 244) (0.04 g) as colorless oyl .

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.31 (6H, m), 1.94-2.14 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.31-3.39 (1H, m), 3.60-3.72 (3H, m), 4.49 (1H, br), 4.68-4.75 (1H, m), 6.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, s).

【0268】

実施例 245

(化合物 245 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.1g)、2-[(4-クロロベンジル)チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン(0.28g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.05ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.06g)を加え、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[2-[(4-クロロベンジル)チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 245)(0.18g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.32 (6H, m), 1.96-2.17 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.34-3.42 (1H, m), 3.58-3.75 (3H, m), 4.03 (1H, br), 4.46 (2H, s), 4.66-4.70 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.07 (1H, s).

【0269】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 - 1.31 (6 H, m), 1.94 - 2.14 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz), 3.31 - 3.39 (1 H, m), 3.60 - 3.72 (3 H, m), 4.49 (1 H, br), 4.68 - 4.75 (1 H, m), 6.50 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.40 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.97 (1 H, s).

【0268】

Working Example 245

(Production of compound 245)

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.1 g), 2 - [(4 -chloro benzyl) thio] - 1 and 3-benzothiazole -6-amine (0.28 g), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (25 ml), making use of the Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.05 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.06 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),N- [2 - [(4 -chloro benzyl) thio] - 1 and 3 -benzothiazole -6-yl] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 245) (0.18 g) as pale yellow amorphous .

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 - 1.32 (6 H, m), 1.96 - 2.17 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.34 - 3.42 (1 H, m), 3.58 - 3.75 (3 H, m), 4.03 (1 H, br), 4.46 (2 H, s), 4.66 - 4.70 (1 H, m), 6.68 (1 H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.77 (1 H, d, J=2.1Hz), 7.25 - 7.28 (2 H, m), 7.35 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.65 (1 H, d, J=9.0Hz), 8.07 (1 H, s).

【0269】

実施例 246

(化合物 246 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.22g)、2-[[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン(0.76g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(30ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて3日間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(20ml)、ジクロロメタン(30ml)に溶かし、酢酸(0.12ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.2g)を加え、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[2-[[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 246)(0.45g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.36 (6H, m), 1.94-2.15 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33-3.45 (1H, m), 3.56-3.78 (3H, m), 4.01 (1H, br), 4.47 (2H, s), 4.68 (1H, br), 5.04 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.44 (7H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s).

【0270】

実施例 247

(化合物 247 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.1g)、5-アミノ-2-[4-(クロロフェニル)チオ]ピリジン(0.27g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(15ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル

Working Example 2 46

(Production of compound 246)

3-day period reflux it did 2 and 9-diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.22 g), 2 - [[4 - (benzyloxy) benzyl] thio] - 1 and 3-benzothiazole -6-amine (0.76 g), p-toluenesulfonic acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (30 ml), making use of the Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),yellow oyl was acquired.

methanol (20 ml), it melted in dichloromethane (30 ml), room temperature , overnight it agitated the acetic acid (0.12 ml), including cyano tri hydro sodium borate (0.2 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [2 - [[4 - (benzyloxy) benzyl] thio] - 1 and 3 -benzothiazole -6-yl] -N- it acquired (2 and 9-diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 246)(0.45 g) as pale yellow oyl .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃);de 1.20 - 1.36 (6 H, m), 1.94 - 2.15 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.33 - 3.45 (1 H, m), 3.56 - 3.78 (3 H, m), 4.01 (1 H, br), 4.47 (2 H, s), 4.68 (1 H, br), 5.04 (2 H, s), 6.68 (1 H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 6.78 (1 H, d, J=2.2Hz), 6.91 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.31 - 7.44 (7 H, m), 7.66 (1 H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1 H, s).

[0270]

Working Example 2 47

(Production of compound 247)

overnight reflux it did 2 and 9-diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.1 g), 5 -amino -2- [4 - (chlorophenyl) thio] pyridine (0.27 g), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (15 ml), making use of the Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted

で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.05ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.06g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[2-[4-(クロロフェニル)チオ]ピリジン-5-イル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 247)(0.15g)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.34 (6H, m), 1.92-2.13 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.31-3.39 (1H, m), 3.57-3.69 (3H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.59-4.65 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 3.0, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.33 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.01 (1H, s).

[0271]

実施例 248

(化合物 248 の製造)

8-(N-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.9g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.7g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(50ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.3ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.31g)を加え、室温、1 時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加

with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (25 ml), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.05 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.06 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [2 - [4 - (chlorophenyl) thio] pyridine -5-yl] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amine (compound 247)(0.15 g) as yellow oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.20 - 1.34 (6 H, m), 1.92 - 2.13 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.31 - 3.39 (1 H, m), 3.57 - 3.69 (3 H, m), 4.09 - 4.16 (1 H, m), 4.59 - 4.65 (1 H, m), 6.70 (1 H, dd, J=3.0, 8.4Hz), 7.05 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.24- 7.33 (4 H, m), 7.90 (1 H, d, J=3.0Hz), 8.01 (1 H, s).

[0271]

Working Example 2 48

(Production of compound 248)

8 - overnight reflux it did (N- t-butoxycarbonyl p11 piperidine -4- yl methyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.9 g), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (1.7 g), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (50 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (50 ml), room temperature , 1 hour it agitated acetic acid (0.3 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.31 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including

え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色オイルを得た。

酢酸エチル(50ml)に溶かし、3N 塩酸(4ml)を加え、60 deg C、30 分間加熱した。

1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。

有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 248)(0.55g)を黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.36 (2H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.61 (2H, dt, J = 2.4, 12.0Hz), 2.71 (1H, br), 3.12-3.16 (2H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.44-3.62 (3H, m), 3.79 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.50 (1H, br), 6.34-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 2.1, 7.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.12-7.24 (2H, m), 8.03 (1H, s).

[0272]

実施例 249

(化合物 249 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.04ml)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(7 ml)中、室温、一晚撹拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、2-[4-[[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]メチル]-1-ピペリジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 249)(0.04g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.47(2H,

sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, yellow oyl was acquired.

It melted in ethylacetate (50 ml) , 60 deg C, 30min it heated including 3 Nhydrochloric acid (4 ml) .

After neutralizing, it concentrated making use of 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , extracted with dichloromethane .

It dried organic layer after water wash , making use of anhydrous magnesium sulfate , removed solvent , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 248) (0.55 g) as the yellow amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ 1.26 - 1.36 (2 H, m) , 1.63 - 1.68 (2 H, m) , 1.87 - 1.98 (2 H, m) , 2.05 - 2.12 (1 H, m) , 2.46 (3 H, s) , 2.61 (2 H, dt, J=2.4, 12.0Hz) , 2.71 (1 H, br) , 3.12 - 3.16 (2 H, m) , 3.31 - 3.37 (1 H, m) , 3.44 - 3.62 (3 H, m) , 3.79 (1 H, d, J=6.3Hz) , 4.50 (1 H, br) , 6.34 - 6.39 (2 H, m) , 6.45 (1 H, dd, J=2.1, 7.5Hz) , 6.91 (1 H, dd, J=2.4, 8.1Hz) , 6.99 - 7.07 (2 H, m) , 7.12 - 7.24 (2 H, m) , 8.03 (1 H, s) .

[0272]

Working Example 2 49

(Production of compound 249)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g) , 2 -chloro -N, N- dimethylacetamide (0.04 ml) , potassium carbonate (0.09 g) , the sodium iodide (0.03 g) was agitated in DMF (7 ml) , room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane) , 2 - [4 - [[5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] methyl] - 1 -bipyridinyl] -N, N- dimethylacetamide itacquired (compound 249) (0.04 g) as pale yellow amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ

m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.75-1.96 (2H, m), 2.05-2.11 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.89-2.94 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.16 (2H, s), 3.29-3.36 (1H, m), 3.43-3.63 (3H, m), 4.09 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.33-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

【0273】

実施例 250

(化合物 250 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、1-(クロロアセチル)ピロリジン(0.05g)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(7ml)中、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 250)(0.05 g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.49 (2H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.76-1.99 (4H, m), 2.05-2.13(3H, m), 2.45 (3H, s), 2.94-2.97 (2H, m), 3.11 (2H, s), 3.30-3.36 (1H,m), 3.43-3.62 (9H, m), 3.80 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.33-6.39 (2H, m),6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

【0274】

実施例 251

(化合物 251 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、4-(クロロアセチル)モルホリン(0.04g)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(7ml)中、室温、一晩攪拌した。

1.33 - 1.47 (2 H, m), 1.59 - 1.63 (2 H, m), 1.75 - 1.96 (2 H, m), 2.05 - 2.11 (3 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.89 - 2.94 (2 H, m), 2.94 (3 H, s), 3.08 (3 H, s), 3.16 (2 H, s), 3.29 - 3.36 (1 H, m), 3.43 - 3.63 (3 H, m), 4.09 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.33 - 6.39 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 7.8Hz),6.91 (1 H, dd, J=2.7, 8.4Hz), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 8.02 (1 H, s).

【0273】

Working Example 2 50

(Production of compound 250)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), 1 - (chloroacetyl) pyrrolidine (0.05 g), potassium carbonate (0.09 g), sodium iodide (0.03 g) was agitated in DMF (7 ml), room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 -oxo -2- (1 -pyrrolidinyl) ethyl] - 4 -bipyridinyl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 250) (0.05 g) as pale yellow oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.37 - 1.49 (2 H, m), 1.59 - 1.63 (2 H, m), 1.76 - 1.99 (4 H, m), 2.05 - 2.13 (3 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.94 - 2.97 (2 H, m), 3.11 (2 H, s), 3.30 - 3.36 (1 H, m), 3.43 - 3.62(9 H, m), 3.80 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.33 - 6.39 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 6.89 - 6.93 (1 H, m), 7.01 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 8.02 (1 H, s).

【0274】

Working Example 2 51

(Production of compound 251)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), 4 - (chloroacetyl) morpholine (0.04 g), potassium carbonate (0.09 g), sodium iodide (0.03 g) was agitated in DMF (7 ml), room temperature , overnight .

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-オキソ-2-モルホリノエチル)-4-ピペリジン]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 251)(0.08g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.45 (2H, m), 1.60-1.67 (2H, m), 1.72-2.11 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.16 (2H, s), 3.29-3.67 (14H, m), 3.80 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.33-6.47 (3H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.03 (1H, s).

実施例 252

(化合物 252 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジンメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.05g)、5-(クロロメチル)-1-プロピルイミダゾール塩酸塩(0.02g)、炭酸カリウム(0.09g)を DMF(5ml)中、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 252)(0.03g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.31 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.74-1.94 (6H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.82-2.86 (2H, m), 3.29-3.61 (6H, m), 3.81 (1H, br), 3.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.49 (1H, br), 6.33-6.46 (3H, m), 6.85 (1H, s), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.02 (1H, s).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatografii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2-methyl-8-[[1-(2-oxo-2-morpholino ethyl)-4-bipyridinyl] methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 251) (0.08 g) as pale yellow amorphous.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.29 - 1.45 (2 H, m), 1.60 - 1.67 (2 H, m), 1.72 - 2.11 (3 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.85 - 2.90 (2 H, m), 3.16 (2 H, s), 3.29 - 3.67 (14 H, m), 3.80 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.33 - 6.47 (3 H, m), 6.89 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.28 (4 H, m), 8.03 (1 H, s).

Working Example 252

(Production of compound 252)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amine (0.05 g), 5-(chloromethyl)-1-propyl imidazole monohydrochloride (0.02 g), potassium carbonate (0.09 g) was agitated in DMF (5 ml), room temperature, overnight.

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatografii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2-methyl-8-[[1-[(1-propyl imidazole -5-yl) methyl] piperidine -4-yl] methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 252) (0.03 g) as pale yellow amorphous.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 0.95 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.20 - 1.31 (2 H, m), 1.59 - 1.62 (2 H, m), 1.74 - 1.94 (6 H, m), 2.05 - 2.11 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.82 - 2.86 (2 H, m), 3.29 - 3.61 (6 H, m), 3.81 (1 H, br), 3.94 (2 H, t, J=7.2Hz), 4.49 (1 H, br), 6.33 - 6.46 (3 H, m), 6.85 (1 H, s), 6.89 - 6.93 (1 H, m), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 7.45 (1 H, s), 8.02 (1 H, s).

【0275】

実施例 253

(化合物 253 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.08g)、2-ピコリルクロリド一塩酸塩(0.03g)、炭酸カリウム(0.23g)をDMF(7ml)中、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[(2-ピリジル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 253)(0.07g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.39-1.48 (2H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.01-2.14 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.88-2.95 (2H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.43-3.61 (3H, m), 3.64 (2H, s), 3.84 (1H, br), 4.48 (1H, br), 6.33-6.45 (3H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.13-7.27 (4H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.01 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 3.9 Hz).

【0276】

実施例 254

(化合物 254 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-オキシ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、無水酢酸(0.11ml)をトルエン(25ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-オキシ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アセトアミド(化合物 254)(0.08g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.47 (4H,

【0275】

Working Example 2 53

(Production of compound 253)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.08 g) , 2 -picolyl chloride monohydrochloride (0.03 g) , potassium carbonate (0.23 g) was agitated in DMF (7 ml) , room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [(2 -pyridyl) methyl] piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 253) (0.07 g) as pale yellow amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ 1.39 - 1.48 (2 H, m) , 1.59 - 1.63 (2 H, m) , 1.78 - 1.94 (2 H, m) , 2.01 - 2.14 (3 H, m) , 2.45 (3 H, s) , 2.88 - 2.95 (2 H, m) , 3.30 - 3.35 (1 H, m) , 3.43 - 3.61 (3 H, m) , 3.64 (2 H, s) , 3.84 (1 H, br) , 4.48 (1 H, br) , 6.33 - 6.45 (3 H, m) , 6.90 - 6.93 (1 H, m) , 7.00 - 7.06 (2 H, m) , 7.13 - 7.27 (4 H, m) , 7.40 (1 H, d, J=7.8Hz) , 7.65 (1 H, t, J=7.2Hz) , 8.01 (1 H, s) 8.55 (1 H, d, J=3.9Hz) .

【0276】

Working Example 2 54

(Production of compound 254)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- [[1 - [2 -oxo -2- (1 -pyrrolidinyl) ethyl] - 4 -bipyridinyl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g) , acetic anhydride (0.11 ml) was done in the toluene (25 ml) , overnight reflux .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 -oxo -2- (1 -pyrrolidinyl) ethyl] - 4 -bipyridinyl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] acetamide (compound 254) (0.08 g) as pale yellow amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ; δ

m), 1.64-2.08 (5H, m), 1.93 (3H, s), 2.43 (3 H, s), 2.75 (2H, br), 2.90-2.93 (2H, m), 3.10 (2H, s), 3.10-3.15 (1H, m), 3.32-3.52 (7H, m), 5.91-5.95 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.80(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 1.8, 7.5 Hz), 7.12(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.99 (1H, s).

【0277】

実施例 255

(化合物 255 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(t-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.15g)、無水酢酸(0.13ml)をトルエン(10ml)中、一晚還流した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

酢酸エチル(25ml)に溶かし、3N 塩酸(2ml)を加え、60 deg C、30 分間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アセトアミド(化合物 255)(0.08g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.49 (2H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 1.82-2.05 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 12.5 Hz), 3.10-3.54 (6H, m), 5.88-5.93 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 8.01 (1H, s).

【0278】

実施例 256

(化合物 256 の製造)

8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-

1.24 - 1.47 (4 H, m), 1.64 - 2.08 (5 H, m), 1.93 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.75(2 H, br), 2.90 - 2.93 (2 H, m), 3.10 (2 H, s), 3.10 - 3.15 (1 H, m), 3.32 - 3.52 (7 H, m), 5.91 - 5.95 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.93 (1 H, s), 6.98 (1 H, dd, J=1.8, 7.5Hz), 7.12 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.25 - 7.33 (2 H, m), 7.99 (1 H, s).

【0277】

Working Example 2 55

(Production of compound 255)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- [[1 - (t-butoxycarbonyl)] - 4 -bipyridinyl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.15 g), acetic anhydride (0.13 ml) was done in the toluene (10 ml), overnight reflux .

Including water, it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine), colorless oyl was acquired.

It melted in ethylacetate (25 ml), 60 deg C, 30min it heated including 3 Nhydrochloric acid (2 ml).

It neutralized making use of sodium bicarbonate water , extracted with ethylacetate .

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , removed solvent , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired[2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] acetamide (compound 255) (0.08 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.37 - 1.49 (2 H, m), 1.62 - 1.67 (2 H, m), 1.82 - 2.05 (3 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.68 (2 H, t, J=12.5Hz), 3.10 - 3.54 (6 H, m), 5.88 - 5.93 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1 H, s), 6.99 (1 H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.11 - 7.14 (1 H, m), 7.25 - 7.33 (2 H, m), 8.01 (1 H, s).

【0278】

Working Example 2 56

(Production of compound 256)

8 - overnight reflux it did (1 -ethoxy carbonyl -4- bipyridinyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d]

オン(0.25g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.52 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(50ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晚還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、一晚攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 256)(0.26g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.31 (3H, m), 1.68-2.12 (6H, m), 2.48 (3H, s), 2.80-3.18 (3H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.06-4.32(4H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 5.03-5.09 (1H, m), 6.35-6.47 (3H, m), 6.91(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.01-7.27 (4H, m), 8.04 (1H, s).

【0279】

実施例 257

(化合物 257 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、4-(クロロブチリル)ピロリジン(0.04g)、トリエチルアミン(0.06ml)をエタノール(15ml)中、2 週間還流した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ

pyrimidine -5-on (0.25 g), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (0.52 g), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (50 ml), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane),yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (50 ml), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.1 ml),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- itacquired [2 -methyl -8- (1 -ethoxy carbonyl -4- bipyridinyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 256) (0.26 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) δ 1.22 - 1.31 (3 H, m), 1.68 - 2.12 (6 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.80 - 3.18 (3 H, m), 3.28 - 3.33 (2 H, m), 3.93 - 3.96 (1 H, m), 4.06 - 4.32 (4 H, m), 4.46 - 4.53 (1 H, m), 5.03 - 5.09 (1 H, m), 6.35 - 6.47 (3 H, m), 6.91 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.01 - 7.27 (4 H, m), 8.04 (1 H, s).

[0279]

Working Example 2 57

(Production of compound 257)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), 4 - (chloro butyryl) pyrrolidine (0.04 g), triethylamine (0.06 ml)was done in ethanol (15 ml), 2 weeks reflux .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate ,

グネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[4-オキソ-4-(1-ピロリジニル)ブチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 257)(0.05 g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.42 (2H, m), 1.61-1.65 (2H, m), 1.81-2.11 (11H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.44 (3H, s), 2.94-2.98 (2H, m), 3.30-3.62 (8H, m), 3.82 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.34-6.46 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

【0280】

実施例 258

(化合物 258 の製造)

8-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(2.7g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(5.2 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(50ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(100ml)に溶かし、酢酸(0.67ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.74g)を加え、室温、3 時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

酢酸エチル(50ml)に溶かし、3N 塩酸(10ml)を加え、70 deg C、1 時間加熱した。

溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン塩酸塩(化合物 258)(3.8g)を無色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.79-1.91 (4H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.98-3.15 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 4.60-4.70 (1H,

solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [4 -oxo -4- (1 -pyrrolidinyl) butyl] - 4 -bipyridinyl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 257) (0.05 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) δ 1.28 - 1.42 (2 H, m), 1.61 - 1.65 (2 H, m), 1.81 - 2.11 (11 H, m), 2.28 (2 H, t, J=7.2Hz), 2.41 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.44 (3 H, s), 2.94 - 2.98 (2 H, m), 3.30 - 3.62 (8 H, m), 3.82 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.34 - 6.46 (3 H, m), 6.92 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.01 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 8.02 (1 H, s).

[0280]

Working Example 2 58

(Production of compound 258)

8 - overnight reflux it did (1 -t-butoxycarbonyl ** 4 -bipyridinyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (2.7 g), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (5.2 g), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (50 ml), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (100 ml), room temperature , 3 hours itagitated acetic acid (0.67 ml), including cyano tri hydro sodium borate (0.74 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), yellow oyl was acquired.

It melted in ethylacetate (50 ml), 70 deg C, 1 hour it heated including 3 Nhydrochloric acid (10 ml).

It removed solvent , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine acetate (compound 258)(3.8 g) as colorless powder .

¹H-nmr (300 MHz , DMSO -d₆) δ 1.79 - 1.91 (4 H, m), 1.98 - 2.12 (1 H, m), 2.15 - 2.32 (2 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.98 - 3.15 (2 H, m), 3.35 - 3.40 (2 H, m), 3.50 - 3.64 (2 H, m), 4.60 - 4.70 (1 H,

m), 4.95-5.10 (1H, m), 6.30 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.45 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 8.01 (1H, s).

【0281】

実施例 259

(化合物 259 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、3-(クロロメチル)-4-プロピル-1,2,4-トリアゾール塩酸塩(0.043g)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(5ml)中、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[(4-プロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 259)(0.08g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21-1.32 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 1.78-1.95 (4H, m), 2.04-2.11 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.79-2.83 (2H, m), 3.29-3.62 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.85 (1H, br), 4.03 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.49 (1H, br), 6.34-6.46 (3H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, s).

【0282】

実施例 260

(化合物 260 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、ブromo酢酸エチル(0.024ml)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(5ml)中、室温、一晩撹拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

m), 4.95-5.10 (1 H, m), 6.30 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.45 (1 H, s), 6.60 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.95-6.98 (1 H, m), 7.03-7.05 (1 H, m), 7.15-7.20 (2 H, m), 7.38-7.43 (1 H, m), 8.01 (1 H, s).

【0281】

Working Example 2 59

(Production of compound 259)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), 3-(chloromethyl)-4-propyl-1,2,4-triazole monohydrochloride (0.043 g), potassium carbonate (0.09 g), sodium iodide (0.03 g) was agitated in DMF (5 ml), room temperature, overnight.

It removed solvent, it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2-methyl-8-[[1-[(4-propyl-1,2,4-triazole-3-yl) methyl] piperidine-4-yl] methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 259) (0.08 g) as pale yellow oil.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 0.99 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.21-1.32 (2 H, m), 1.60-1.64 (2 H, m), 1.78-1.95 (4 H, m), 2.04-2.11 (3 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.79-2.83 (2 H, m), 3.29-3.62 (4 H, m), 3.69 (2 H, s), 3.85 (1 H, br), 4.03 (2 H, t, J=7.2Hz), 4.49 (1 H, br), 6.34-6.46 (3 H, m), 6.89-6.93 (1 H, m), 7.00-7.07 (2 H, m), 7.13-7.27 (2 H, m), 8.02 (1 H, s), 8.10 (1 H, s).

【0282】

Working Example 2 60

(Production of compound 260)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), ethyl bromoacetate (0.024 ml), potassium carbonate (0.09 g), the sodium iodide (0.03 g) was agitated in DMF (5 ml), room temperature, overnight.

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 260)(0.08g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.31 (3H, m), 1.43-1.96 (7H, m), 2.09-2.20(4H, m), 2.44 (3H, s), 2.88-2.97 (2H, m), 3.20 (2H, s), 3.29-3.59 (4H,m), 3.80 (1H, br), 4.07-4.24 (2 H, m), 4.49 (1H, br), 6.34-6.47 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.02 (1H, s).

【0283】

実施例 261

(化合物 261 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.07g)をメタノール(5ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

1N 塩酸(0.3ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(カルボキシメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 261)(0.07g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.27-2.06 (9H, m), 2.32 (3H, s), 2.75-3.00 (4H,m), 3.15-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, br), 4.38 (1H, br), 6.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.38 (1H, s), 6.47-6.50 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.08-7.21 (2H, m), 7.87 (1H, s).

【0284】

実施例 262

(化合物 262 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン塩酸塩(0.15g)、1-(クロロアセチル)ピロリジン(0.04g)、炭酸カリウム(0.19g)、ヨウ化ナトリウム(0.16g)を DMF(5ml)中、室温、一晩攪拌した。

It refined residue making use of basic

[shirikagerukaramukuromatografii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - (ethoxy carbonyl methyl) piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 260) (0.08 g) as pale yellow amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;de 1.22 - 1.31 (3 H, m), 1.43 - 1.96 (7 H, m), 2.09 - 2.20 (4 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.88 - 2.97 (2 H, m), 3.20 (2 H, s), 3.29 - 3.59 (4 H, m), 3.80 (1 H, br), 4.07 - 4.24 (2 H, m), 4.49 (1 H, br), 6.34 - 6.47 (3 H, m), 6.88 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.28 (4 H, m), 8.02 (1 H, s).

【0283】

Working Example 2 61

(Production of compound 261)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it melted [2 -methyl -8- [[1 - (ethoxy carbonyl methyl) piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.07 g) in methanol (5 ml), the overnight it agitated with room temperature including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (0.3 ml).

Including 1 N hydrochloric acid (0.3 ml), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired solvent of removal by filtration , filtrate , [2 -methyl -8- [[1 - (carboxymethyl) piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 261) (0.07 g) as the colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ;de 1.27 - 2.06 (9 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.75 - 3.00 (4 H, m), 3.15 - 3.45 (4 H, m), 3.67 (1 H, br), 4.38 (1 H, br), 6.30 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.38 (1 H, s), 6.47 - 6.50 (1 H, m), 6.87 (1 H, d, J=8.7Hz), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 7.08 - 7.21 (2 H, m), 7.87 (1 H, s).

【0284】

Working Example 2 62

(Production of compound 262)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine acetate (0.15 g), 1 - (chloroacetyl) pyrrolidine (0.04 g), potassium carbonate (0.19 g), sodium iodide (0.16 g) was agitated in DMF (5 ml), room temperature , overnight .

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[1-[2-オキシ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 262)(0.1g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.72 (2H, m), 1.81-2.10 (6H, m), 2.26-2.37 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.27-3.51 (6H, m), 3.80 (1H, br), 4.46 (1H, br), 4.86-4.94 (1H, m), 6.32-6.39 (2H, m), 6.44 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.04 (1H, s).

【0285】

実施例 263

(化合物 263 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、イソブチレンオキシド(0.03g)、トリエチルアミン(0.06ml)をエタノール(5ml)中、3日間還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 263)(0.06g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.15 (6H, s), 1.32-1.46 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 1.70-2.00 (2H, m), 2.05-2.35 (3H, m), 2.30 (2H, s), 2.47 (3H, s), 2.89-2.94 (2H, m), 3.29-3.64 (4H, m), 3.76 (1H, br), 4.50 (1H, br), 6.34-6.47 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.12-7.28 (2H, m), 8.02 (1H, s).

【0286】

実施例 264

(化合物 264 の製造)

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2-methyl-8-[1-[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl) ethyl]-4-bipyridinyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 262) (0.1 g) as colorless amorphous.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.60 - 1.72 (2 H, m), 1.81 - 2.10 (6 H, m), 2.26 - 2.37 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.07 - 3.11 (2 H, m), 3.17 (2 H, s), 3.27 - 3.51 (6 H, m), 3.80 (1 H, br), 4.46 (1 H, br), 4.86 - 4.94 (1 H, m), 6.32 - 6.39 (2 H, m), 6.44 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.89 - 6.93 (1 H, m), 7.01 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 8.04 (1 H, s).

【0285】

Working Example 2 63

(Production of compound 263)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), isobutylene oxide (0.03 g), triethylamine (0.06 ml) was done in ethanol (5 ml), 3-day period reflux.

It removed solvent, it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2-methyl-8-[[1-(ethyl 2-hydroxy-2-methylpropanoate methylpropyl) piperidine -4-yl] methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 263) (0.06 g) as pale yellow oil.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); δ 1.15 (6 H, s), 1.32 - 1.46 (2 H, m), 1.57 - 1.65 (2 H, m), 1.70 - 2.00 (2 H, m), 2.05 - 2.35 (3 H, m), 2.30 (2 H, s), 2.47 (3 H, s), 2.89 - 2.94 (2 H, m), 3.29 - 3.64 (4 H, m), 3.76 (1 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.34 - 6.47 (3 H, m), 6.88 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 7.12 - 7.28 (2 H, m), 8.02 (1 H, s).

【0286】

Working Example 2 64

(Production of compound 264)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、2-(クロロメチル)ピリジン-N-オキサイド(0.031g)、炭酸カリウム(0.1g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(5 ml)中、室温、3 日間撹拌した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(1-オキシド-2-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 264)(0.06g)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.50 (2H, m), 1.65-1.69 (2H, m), 1.83-2.13 (3H, m), 2.23 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.47 (3H, s), 2.90-2.94 (2H, m), 3.32-3.68 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.81 (1H, br), 4.50 (1H, br), 6.34-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.32 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 6.3 Hz).

【0287】

実施例 265

(化合物 265 の製造)

2-メチル-8-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.6g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.1 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(15ml)に溶かし、酢酸(0.5ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.21g)を加え、室温、3 時間撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 265)(0.64g)を黄色オイルとして得た。

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), 2-(chloromethyl) pyridine -N- oxide (0.031 g), potassium carbonate (0.1 g), sodium iodide (0.03 g) was agitated in DMF (5 ml), room temperature, 3-day period.

It removed solvent, it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatografii] (elution solvent: ethylacetate /methanol /triethylamine), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2-methyl-8-[[1-(1-oxide-2-pyridinyl) methyl]-4-bipyridinyl] methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 264) (0.06 g) as pale yellow amorphous.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 - 1.50 (2 H, m), 1.65 - 1.69 (2 H, m), 1.83 - 2.13 (3 H, m), 2.23 (2 H, t, J=11.0Hz), 2.47 (3 H, s), 2.90 - 2.94 (2 H, m), 3.32 - 3.68 (4 H, m), 3.81 (2 H, s), 3.81 (1 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.34 - 6.39 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.91 (1 H, dd, J=2.7, 8.4Hz), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.32 (4 H, m), 7.60 (1 H, d, J=6.0Hz), 8.03 (1 H, s), 8.25 (1 H, d, J=6.3Hz).

【0287】

Working Example 265

(Production of compound 265)

overnight reflux it did 2-methyl-8-[2-(1-benzyl-4-bipyridinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.6 g), 3-(3-chlorophenoxy) aniline (1.1 g), p-toluenesulfonic acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (25 ml), making use of Dean-Stark trap.

It removed solvent, melted residue in methanol (15 ml), room temperature, 3 hours it agitated acetic acid (0.5 ml), including cyano tri hydro sodium borate (0.21 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatografii] (elution solvent: ethylacetate /hexane), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired [2-methyl-8-[2-(1-benzyl-4-bipyridinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 265) (0.64 g) as yellow oil.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.65-2.13 (7H, m), 2.44 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.26-3.48 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.77 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.47 (1H, br), 6.33-6.46 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.32 (9H, m), 8.01 (1H, s).

【0288】

実施例 266

(化合物 266 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、トリエチルアミン(0.15ml)を THF(5ml)に溶かし、氷冷下、ブromoアセチルクロリド(0.021ml)を加え、室温で1時間攪拌した。

モルホリン(0.18ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(モルホリノアセチル)-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 266)(0.06g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.63-1.77 (2H, m), 1.85-2.18 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.46-2.59 (4H, m), 2.63 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.01 (1H, t, J = 11.6 Hz), 3.18 (2H, q, J = 14.9 Hz), 3.32-3.63 (4H, m), 3.68-3.74 (4H, m), 3.81 (1H, br), 4.05-4.11 (1H, m), 4.51-4.56 (2H, m), 6.34-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.14-7.27 (2H, m), 8.05 (1H, s).

【0289】

実施例 267

(化合物 267 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.2g)、アクリル酸エチル(0.065ml)をエタノール(5ml)中、60 deg C、一晩加熱した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フ

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); de 1.26 - 1.40 (2 H, m), 1.48 - 1.60 (2 H, m), 1.65 - 2.13 (7 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.85 - 2.90 (2 H, m), 3.26 - 3.48 (2 H, m), 3.48 (2 H, s), 3.66 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.47 (1 H, br), 6.33 - 6.46 (3 H, m), 6.88 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.32 (9 H, m), 8.01 (1 H, s).

【0288】

Working Example 2 66

(Production of compound 266)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), it melted triethylamine (0.15 ml) in the THF (5 ml), 1 hour it agitated with room temperature including under ice cooling , bromo acetyl chloride (0.021 ml).

Including morpholine (0.18 ml), overnight it agitated with room temperature .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /methanol /triethylamine),N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - (morpholino acetyl) - 4 -bipyridinyl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 266) (0.06 g) as colorless oyl .

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); de 1.15 - 1.35 (2 H, m), 1.63 - 1.77 (2 H, m), 1.85 - 2.18 (3 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.46 - 2.59 (4 H, m), 2.63 (1 H, t, J=12.0Hz), 3.01 (1 H, t, J=11.6Hz), 3.18 (2 H, q, J=14.9Hz), 3.32 - 3.63 (4 H, m), 3.68 - 3.74(4 H, m), 3.81 (1 H, br), 4.05 - 4.11 (1 H, m), 4.51 - 4.56 (2 H, m), 6.34 - 6.39 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.92 (1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.00 - 7.02 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.14 - 7.27 (2 H, m), 8.05 (1 H, s).

【0289】

Working Example 2 67

(Production of compound 267)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.2 g), ethyl acrylate (0.065 ml) was heated in the ethanol (5 ml), 60 deg C, overnight .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii](elution solvent :ethylacetate /hexane), N- [3 - (3 -chlorophenoxy)

エニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 267)(0.19g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29-1.43 (2H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 1.70-2.15 (4H, m), 2.27 (1H, br), 2.44 (3H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 3.28-3.58 (4H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (1H, br), 6.35-6.46 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.01 (1H, s).

【0290】

実施例 268

(化合物 268 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.12g)をメタノール(15ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.7ml)を加え、3 時間還流した。

1N 塩酸(0.7ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、無色アモルファス(0.11g)を得た。

うち 0.05g を CHP-20 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(カルボキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 268)(0.03g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.60 (2H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 1.88-2.13(3H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.85(2H, t, J = 6.2 Hz), 3.22-3.35 (3H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.59-3.66 (1H, m), 3.87 (1H, br), 4.50 (1H, s), 6.33-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m), 8.05 (1H, s).

【0291】

実施例 269

(化合物 269 の製造)

[5-[3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリノ]-2-メチ

phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (ethoxy carbonyl) ethyl] piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 267) (0.19 g) as colorless oil .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃); de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.29 - 1.43 (2 H, m), 1.60 - 1.65 (2 H, m), 1.70 - 2.15 (4 H, m), 2.27 (1 H, br), 2.44 (3 H, s), 2.50 (2 H, t, J=7.0Hz), 2.69 (2 H, t, J=7.0Hz), 2.87 - 2.93 (2 H, m), 3.28 - 3.58 (4 H, m), 3.80 - 3.83 (1 H, m), 4.14 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.50 (1 H, br), 6.35 - 6.46 (3 H, m), 6.88 - 6.94 (1 H, m), 7.00- 7.28 (4 H, m), 8.01 (1 H, s).

【0290】

Working Example 2 68

(Production of compound 268)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it melted [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (ethoxy carbonyl) ethyl] piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.12 g) in methanol (15 ml) , 3 hours reflux it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (0.7 ml).

Including 1 N hydrochloric acid (0.7 ml) , solvent was removed.

residue was melted in ethylacetate -methanol , insoluble matter solvent of removal by filtration , filtrate was removed, colorless amorphous (0.11 g) was acquired.

It refined inside 0.05 g with CHP -20column (elution solvent : water /acetonitrile) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (carboxy) ethyl] piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 268) (0.03 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃); de 1.49 - 1.60 (2 H, m), 1.79 - 1.83 (2 H, m), 1.88 - 2.13 (3 H, m), 2.31 - 2.38 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.52 (2 H, t, J=6.2Hz), 2.85 (2 H, t, J=6.2Hz), 3.22 - 3.35 (3 H, m), 3.45 - 3.52 (2 H, m), 3.59 - 3.66 (1 H, m), 3.87 (1 H, br), 4.50 (1 H, s), 6.33 - 6.39 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 6.89 - 6.93(1 H, m), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 7.14 - 7.27 (2 H, m), 8.05 (1 H, s).

【0291】

Working Example 2 69

(Production of compound 269)

[5 - [3 - (3 -carbamoyl phenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7,

ル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.2g)、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.09g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.07g)、トリエチルアミン(0.13ml)、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を DMF(7ml)に溶かし、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.13g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、2-[5-[3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]-N-[2-モルホリノエチル]アセタミド(化合物 269)(0.11g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.94-2.36 (2H, m), 2.38-2.48 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.31-3.68 (8H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.31 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.55 (1H, br), 5.89 (1H, br), 6.32-6.47 (4H, m), 6.74-6.79 (1H, m), 7.11-7.27 (2H, m), 7.35-7.54 (3H, m), 8.10 (1H, s).

[0292]

実施例 270

(化合物 270 の製造)

[5-[3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.18g)、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.11g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.1g)、トリエチルアミン(0.17ml)、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を DMF(20ml)に溶かし、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.2g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)を用いて精製し、2-[5-[3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]-N-[2-モルホリノエチル]アセタミド(化合物 270)(0.1g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.96-2.18 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.37-2.46 (6H, m), 2.46 (3H,

8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] acetic acid (0.2 g), 4 - (2 -aminoethyl) morpholine (0.09 g), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.07 g), triethylamine (0.13 ml), 4-dimethylamino pyridine it melted (catalyst amount) in DMF (7 ml), overnight it agitated with room temperature including hydrochloric acid 1- ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide (0.13 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 2 - [5 - [3 - (3 -carbamoyl phenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] -N- it acquired [2 -morpholino ethyl] acetamide (compound 269) (0.11 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃); de 1.94 - 2.36 (2 H, m), 2.38 - 2.48 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.31 - 3.68 (8 H, m), 3.97 - 4.00 (1 H, m), 4.20 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.31 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.55 (1 H, br), 5.89 (1 H, br), 6.32 - 6.47 (4 H, m), 6.74 - 6.79 (1 H, m), 7.11 - 7.27 (2 H, m), 7.35 - 7.54 (3 H, m), 8.10 (1 H, s).

[0292]

Working Example 270

(Production of compound 270)

[5 - [3 - (3 -acetyl amino phenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] acetic acid (0.18 g), 4 - (2 -aminoethyl) morpholine (0.11 g), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.1 g), triethylamine (0.17 ml), 4-dimethylamino pyridine it melted (catalyst amount) in DMF (20 ml), overnight it agitated with room temperature including hydrochloric acid 1- ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide (0.2 g).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent : ethylacetate /methanol /triethylamine), 2 - [5 - [3 - (3 -acetyl amino phenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] -N- it acquired [2 -morpholino ethyl] acetamide (compound 270) (0.11 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃); de 1.96 - 2.18 (2 H, m), 2.13 (3 H, s), 2.37 - 2.46 (6 H, m),

s), 3.32-3.38 (2H, m), 3.38-3.63 (6H, m), 3.94 (1H, br), 4.22 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.30 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.53 (1H, br), 6.33 (1H, s), 6.37-6.42 (2H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 8.05 (1H, br), 8.08 (1H, s).

【0293】

実施例 271

(化合物 271 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.28g)、アクリロニトリル(0.06ml)をエタノール(25ml)中、80 deg C、一晩加熱した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 271)(0.22 g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 1.69-2.11(5H, m), 2.45 (3H, s), 2.50 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 3.29-3.65 (4H, m), 3.79 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.34-6.47 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.03 (1H, s).

【0294】

実施例 272

(化合物 272 の製造)

[2-メチル-5-[2-(フェニルチオ)アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.25g)、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.15g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.13g)、トリエチルアミン(0.24ml)、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を DMF(5ml)に溶かし、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.28 g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、2-[2-メチル-5-[2-(フェニルチオ)アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]-N-[2-モルホリノエチル]アセタミド(化

2.46 (3 H, s), 3.32 -3.38 (2 H, m), 3.38 - 3.63 (6 H, m), 3.94 (1 H, br), 4.22 (1 H, d, J=15.9Hz), 4.30 (1 H, d, J=15.9Hz), 4.53 (1 H, br), 6.33 (1 H, s), 6.37 - 6.42 (2 H, m), 6.76 - 6.78 (2 H, m), 7.10 - 7.15 (2 H, m), 7.21 - 7.33 (2 H, m), 8.05(1 H, br), 8.08 (1 H, s).

【0293】

Working Example 2 71

(Production of compound 271)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.28 g), acrylonitrile (0.06 ml) was heated in the ethanol (25 ml) , 80 deg C, overnight .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii](elution solvent :ethylacetate /hexane) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - (2 -cyanoethyl) piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 271) (0.22 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;δ 1.30 - 1.45 (2 H, m), 1.62 - 1.69 (2 H, m), 1.69 - 2.11 (5 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.50 (2 H, t, J=6.8Hz), 2.70 (2 H, t, J=6.8Hz), 2.87 - 2.93 (2 H, m), 3.29 - 3.65 (4 H, m), 3.79 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.34 - 6.47 (3 H, m), 6.88 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.28 (4 H, m), 8.03 (1 H, s).

【0294】

Working Example 2 72

(Production of compound 272)

[2 -methyl -5- [2 - (phenylthio) anilino] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] acetic acid (0.25 g) , 4 - (2 -aminoethyl) morpholine (0.15 g) , 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.13 g) , triethylamine (0.24 ml) , 4-dimethylamino pyridine it melted (catalyst amount) in DMF (5 ml) , overnight it agitated with room temperature including hydrochloric acid 1- ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide (0.28 g) .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 2 - [2 -methyl -5- [2 - (phenylthio) anilino] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] -N- it acquired [2 -morpholino ethyl]

化合物 272)(0.2g)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.94-2.05 (2H, m), 2.34-2.36 (4H, m), 2.42 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.47 (3H, s), 3.12-3.21 (1H, m), 3.30-3.37 (3H, m), 3.51-3.54 (4H, m), 3.92 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.35 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.58-4.64 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.75-6.84 (3H, m), 6.99-7.03 (2H, m), 7.10-7.22 (3H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.94 (1H, s).

【0295】

実施例 273

(化合物 273 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.2g)、トリメチルスタニルアジド(0.3g)をトルエン(25ml)中に加え一晩還流した。

溶媒を留去し、水、メタノールを加え、再度溶媒を留去した。

残渣を CHP-20 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-(テトラゾール-5-イル)エチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 273)(0.16g)を淡褐色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.45-2.15 (7H, m), 2.35 (3H, s), 2.61 (2H, br), 3.05-3.55 (8H, m), 3.67 (1H, br), 4.45 (1H, br), 4.60-4.95 (3H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95-7.27 (4H, m), 7.95 (1H, s).

【0296】

実施例 274

(化合物 274 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.15g)、4-ブromo酪酸エチル(0.06ml)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.05g)をエタノール(20ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5-

acetamide (compound 272) (0.2 g) as yellow oyl.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.94 - 2.05 (2 H, m), 2.34 - 2.36 (4 H, m), 2.42 (2 H, t, J=6.0Hz), 2.47 (3 H, s), 3.12 - 3.21 (1 H, m), 3.30 - 3.37 (3 H, m), 3.51 - 3.54 (4 H, m), 3.92 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.35 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.58 - 4.64 (1 H, m), 4.95 (1 H, d, J=7.2Hz), 6.75 - 6.84 (3 H, m), 6.99 - 7.03 (2 H, m), 7.10 - 7.22 (3 H, m), 7.36 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.55 (1 H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.94 (1 H, s).

[0295]

Working Example 2 73

(Production of compound 273)

overnight reflux it did N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- [[1 - (2 -cyanoethyl) piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.2 g), in addition the trimethyl stannyl azido (0.3 g) to in toluene (25 ml).

solvent was removed, solvent was removed for second time including water and methanol .

It refined residue with CHP -20column (elution solvent : water /acetonitrile), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- itacquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (tetrazole -5-yl) ethyl] piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 273) (0.16 g) as light brown oyl .

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); δ 1.45 - 2.15 (7 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.61 (2 H, br), 3.05 - 3.55 (8 H, m), 3.67 (1 H, br), 4.45 (1 H, br), 4.60 - 4.95 (3 H, m), 6.29 (1 H, d, J=8.2Hz), 6.37 (1 H, s), 6.47 (1 H, d, J=8.2Hz), 6.86 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.95- 7.27 (4 H, m), 7.95 (1 H, s).

[0296]

Working Example 2 74

(Production of compound 274)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.15 g), ethyl 4-bromobutanoate (0.06 ml), potassium carbonate (0.09 g), the sodium iodide (0.05 g) was done in ethanol (20 ml), overnight reflux .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuomatogurafii] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine),N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [3 - (ethoxy carbonyl) propyl] piperidine -4- yl] methyl] -

6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 274)(0.08g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.34-1.41 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 1.75-1.95 (6H, m), 2.02-2.11 (1H, m), 2.30-2.37 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.92 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.28-3.35 (1H, m), 3.43-3.62 (3H, m), 3.79 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.49 (1H, br), 6.33-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

【0297】

実施例 275

(化合物 275 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.07g)をメタノール(25 ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.6 ml)を加え、一晚還流した。

1N 塩酸(0.6ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣をアンバーライト XAD-2 カラム(溶出溶媒: 水/アセトニトリル)により精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[3-(カルボキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 275)(0.07g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.55-1.70 (2H, m), 1.80-2.12 (9H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.55-2.57 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.25-3.63 (4H, m), 3.95 (1H, br), 4.50 (1H, br), 6.34-6.39 (2H, m), 6.43 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.06 (1H, s).

【0298】

実施例 276

(化合物 276 の製造)

8-(N-t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.4g)、2-(フェニルチオ)アニリン(1.1g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(30ml)に加え、ディーンスターク装置を

5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 274) (0.08 g) as colorless oyl .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ;de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.34 - 1.41 (2 H, m), 1.60 - 1.64 (2 H, m), 1.75 - 1.95 (6 H, m), 2.02 - 2.11 (1 H, m), 2.30 - 2.37 (4 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.92 (2 H, d, J=11.4Hz), 3.28 - 3.35 (1 H, m), 3.43 - 3.62 (3 H, m), 3.79 (1 H, d, J=6.0Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.49 (1 H, br), 6.33 - 6.39 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.91(1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 8.02 (1 H, s).

【0297】

Working Example 2 75

(Production of compound 275)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it melted [2 -methyl -8- [[1 - [3 - (ethoxy carbonyl) propyl] piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.07 g) in methanol (25 ml), the overnight reflux it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (0.6 ml).

Including 1 N hydrochloric acid (0.6 ml), solvent was removed.

It refined residue with Amberlite XAD-2 column (elution solvent : water /acetonitrile), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [3 - (carboxy) propyl] piperidine -4- yl] methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 275) (0.07 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ;de 1.55 - 1.70 (2 H, m), 1.80 - 2.12 (9 H, m), 2.45 - 2.50 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.55 - 2.57 (2 H, m), 2.76 - 2.79 (2 H, m), 3.25 - 3.63 (4 H, m), 3.95 (1 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.34 - 6.39 (2 H, m), 6.43 (1 H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 6.89 - 6.93 (1 H, m), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 8.06 (1 H, s).

【0298】

Working Example 2 76

(Production of compound 276)

8 - 3 - day period reflux it did (N- t-butoxycarbonyl) piperidine -4- yl methyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.4 g), 2 - (phenylthio) aniline (1.1 g), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (30

用いて3日間還流し、溶媒を留去した。

残渣をメタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.3ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.21g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイルを得た。

酢酸エチル(50ml)に溶かし、4N 塩酸/酢酸エチル(5ml)、メタノール(5ml)を加え、80 deg C、1時間加熱した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 276)(0.28g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.14-1.28 (2H, m), 1.51-1.55 (2H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.59 (2H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 3.35-3.53 (2H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97-7.00 (2H, m), 7.07-7.21 (3H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.8, 7.5 Hz), 7.84 (1H, s).

【0299】

実施例 277

(化合物 277 の製造)

N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(0.22g)、アクリル酸エチル(0.11ml)をエタノール(20ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]

ml), making use of Dean-Stark trap, removed solvent.

It melted residue in methanol (25 ml), room temperature, 3 hours it agitated acetic acid (0.3 ml), including cyano trihydro sodium borate (0.21 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), pale yellow oil was acquired.

It melted in ethylacetate (50 ml), 80 deg C, 1 hour it heated 4 Nhydrochloric acid/ethylacetate (5 ml), including methanol (5 ml).

It removed after neutralizing, it extracted solvent, with ethylacetate making use of sodium bicarbonate water solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

It removed solvent, N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl]-N- it acquired [2-(phenylthio) phenyl] amine (compound 276) (0.28 g) as colorless oil.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 - 1.28 (2 H, m), 1.51 - 1.55 (2 H, m), 1.80 - 2.00 (3 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.48 - 2.59 (2 H, m), 3.04 - 3.18 (4 H, m), 3.35 - 3.53 (2 H, m), 4.51 - 4.57 (1 H, m), 4.95 (1 H, d, J=7.2Hz), 6.76 (1 H, t, J=7.5Hz), 6.83 (1 H, d, J=8.1Hz), 6.97 - 7.00 (2 H, m), 7.07 - 7.21 (3 H, m), 7.35 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.53 (1 H, dd, J=1.8, 7.5Hz), 7.84 (1 H, s).

【0299】

Working Example 277

(Production of compound 277)

N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl]-N-[2-(phenylthio) phenyl] amine (0.22 g), ethyl acrylate (0.11 ml) was done in the ethanol (20 ml), overnight reflux.

It removed solvent, it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), N-[8-[[1-[2-(ethoxy carbonyl) ethyl] piperidine -4-yl] methyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl]-N- it

ル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 277)(0.26g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.37 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50-1.58 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.85-2.05 (3H, m), 2.42 (3H, s), 2.45-2.53 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.33-3.55 (2H, m), 4.09-4.20 (2H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 4.94 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.71-6.84 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.06-7.22 (3H, m), 7.35 (1H, dt, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.84 (1H, s).

[0300]

実施例 278

(化合物 278 の製造)

N-[8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(0.2g)をメタノール(30ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.8ml)を加え、3 時間還流した。

1N 塩酸(1.8ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を XAD-2 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、N-[8-[[1-[2-(カルボキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 278)(0.14 g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.60 (2H, m), 1.72-2.02 (5H, m), 2.41 (2H, br), 2.45 (3H, s), 2.62 (2H, br), 2.96 (2H, br), 3.11-3.23 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 4.56 (1H, s), 4.92 (1H, br), 6.74-6.84 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.09-7.21 (3H, m), 7.36 (1H, dt, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.87 (1H, s).

[0301]

実施例 279

(化合物 279 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.15g)、4-(ビニルスルホニル)モルホリン(0.17g)をエタノール(20ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し

acquired [2 - (phenylthio) phenyl] amine (compound 277) (0.26 g) as colorless oil.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); δ 1.15 - 1.37 (2 H, m), 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.50 - 1.58 (2 H, m), 1.60 - 1.75 (2 H, m), 1.85 - 2.05 (3 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.45 - 2.53 (2 H, m), 2.64 - 2.71 (2 H, m), 2.82 - 2.88 (2 H, m), 3.10 - 3.15 (2 H, m), 3.33 - 3.55 (2 H, m), 4.09 - 4.20 (2 H, m), 4.45 - 4.60 (1 H, m), 4.94 (2 H, d, J=7.8Hz), 6.71 - 6.84 (2 H, m), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 7.06 - 7.22 (3 H, m), 7.35 (1 H, dt, J=1.8, 7.7Hz), 7.52 (1 H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.84 (1 H, s).

[0300]

Working Example 2 78

(Production of compound 278)

N-[8-[[1-[2-(ethoxy carbonyl) ethyl] piperidine -4-yl] methyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl]-N- it melted [2 - (phenylthio) phenyl] amine (0.2 g) in methanol (30 ml), 3 hours reflux it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.8 ml).

Including 1 N hydrochloric acid (1.8 ml), solvent was removed.

It refined residue with XAD-2 column (elution solvent: water / acetonitrile), N-[8-[[1-[2-(carboxy) ethyl] piperidine -4-yl] methyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl]-N- it acquired [2 - (phenylthio) phenyl] amine (compound 278) (0.14 g) as colorless amorphous.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); δ 1.49 - 1.60 (2 H, m), 1.72 - 2.02 (5 H, m), 2.41 (2 H, br), 2.45 (3 H, s), 2.62 (2 H, br), 2.96 (2 H, br), 3.11 - 3.23 (4 H, m), 3.39 - 3.48 (2 H, m), 4.56 (1 H, s), 4.92 (1 H, br), 6.74 - 6.84 (2 H, m), 6.97 - 7.00 (2 H, m), 7.09 - 7.21 (3 H, m), 7.36 (1 H, dt, J=1.8, 7.7Hz), 7.52 (1 H, dd, J=1.5, 7.5Hz), 7.87 (1 H, s).

[0301]

Working Example 2 79

(Production of compound 279)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-[2-methyl-8-(4-bipyridinyl methyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.15 g), 4-(vinyl sulfonyl) morpholine (0.17 g) was done in ethanol (20 ml), overnight reflux.

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including

た。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(モルホリノスルホニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 279)(0.14g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.42 (2H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 1.78-1.95(2H, m), 2.00-2.12 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.80-2.91 (4H, m), 3.09-3.14(2H, m), 3.26-3.36 (5H, m), 3.43-3.64 (3H, m), 3.74-3.77 (4H, m), 3.90 (1H, br), 4.48-4.50 (1H, m), 6.34-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.13-7.28 (2H, m), 8.02 (1H, s).

【0302】

実施例 280

(化合物 280 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、N-シクロプロピルエチレンスルホンアミド(0.033g)をエタノール(5ml)中、3 時間還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製し、2-[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]-N-シクロプロピルエタンスルホンアミド(化合物 280)(0.12g)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.72-0.73 (4H, m), 1.26-1.38 (2H, m), 1.67-1.71(2H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 2.03-2.13 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.46-2.53(1H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.95 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.29-3.65 (4H, m), 3.78 (1H, br), 4.50 (1H, br), 5.65 (1H, br), 6.33-6.40 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m), 8.04 (1H, s).

【0303】

実施例 281

water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] -N- itacquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (morpholino sulfonyl) ethyl] piperidine -4- yl] methyl] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (compound 279) (0.14 g) as colorless oyl.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); de 1.28 - 1.42 (2 H, m), 1.64 - 1.68 (2 H, m), 1.78 - 1.95 (2 H, m), 2.00 - 2.12 (3 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.80 - 2.91 (4 H, m), 3.09 - 3.14 (2 H, m), 3.26 - 3.36 (5 H, m), 3.43 - 3.64 (3 H, m), 3.74 - 3.77 (4 H, m), 3.90 (1 H, br), 4.48 - 4.50 (1 H, m), 6.34 - 6.39 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.89 - 6.93 (1 H, m), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 7.13 - 7.28 (2 H, m), 8.02 (1 H, s).

【0302】

Working Example 2 80

(Production of compound 280)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] -N-[2-methyl -8-(4-bipyridinyl methyl) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.1 g), N- cyclopropyl ethylene sulfonamide (0.033 g) was done in the ethanol (5 ml), 3 hours reflux.

It removed solvent, it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate), 2-[4-[[5-[[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] amino]-2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] methyl] piperidine -1-yl] -N-cyclopropyl ethane sulfonamide it acquired (compound 280) (0.12 g) as colorless oyl.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃); de 0.72 - 0.73 (4 H, m), 1.26 - 1.38 (2 H, m), 1.67 - 1.71 (2 H, m), 1.79 - 1.96 (2 H, m), 2.03 - 2.13 (3 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.46 - 2.53 (1 H, m), 2.85 (2 H, t, J=6.5Hz), 2.95 (2 H, d, J=11.1Hz), 3.21 (2 H, t, J=6.5Hz), 3.29 - 3.65 (4 H, m), 3.78 (1 H, br), 4.50 (1 H, br), 5.65 (1 H, br), 6.33 - 6.40 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 6.92 (1 H, dd, J=2.4, 8.1Hz), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.14 - 7.27 (2 H, m), 8.04 (1 H, s).

【0303】

Working Example 2 81

(化合物 281 の製造)

3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)プロピオン酸エチル(0.19g)、無水酢酸(0.36ml)をトルエン(50ml)中、7 時間還流した。

溶媒を留去し、残渣に 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)、トルエン(50ml)を加え、ディーンスターク装置を用いて一晚還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.2ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.28g)を加え、室温、7 時間撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]プロピオン酸エチル(化合物 281)(0.17g)を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.92-2.15 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.43-3.48 (2H, m), 3.88-3.92 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.54 (1H, br), 5.65 (1H, s), 6.35-6.49 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.13 (1H, s).

[0304]

実施例 282

(化合物 282 の製造)

3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]プロピオン酸エチル(0.15g)をメタノール(30ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.7ml)を加え、5 時間還流した。

1N 塩酸(1.7ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を XAD-2 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]プロピオン酸(化合物 282)(0.13 g)を淡黄色オイルとして得た。

(Production of compound 281)

3 - (5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -2- yl) ethyl propionate (0.19 g), acetic anhydride (0.36 ml) was done in toluene (50 ml) , 7 hours reflux .

It removed solvent , to residue overnight reflux it did 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (1.3 g) , p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) , including toluene (50 ml) , making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (50 ml) , room temperature , 7 hours itagitated acetic acid (0.2 ml) , including cyano tri hydro sodium borate (0.28 g) .

It removed after agitating, it extracted solvent , with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane) , 3 - it acquired [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amino] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -2- yl] ethyl propionate (compound 281) (0.17 g) as pale yellow oyl .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz) , 1.92 - 2.15 (2 H, m) , 2.77 (2 H, t, J=7.0Hz) , 3.01 (2 H, t, J=7.0Hz) , 3.43 - 3.48(2 H, m) , 3.88 - 3.92 (2 H, m) , 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz) , 4.54 (1 H, br) , 5.65 (1 H, s) , 6.35 - 6.49 (3 H, m) , 6.88 -6.94 (1 H, m) , 7.00 - 7.28 (4 H, m) , 8.13 (1 H, s) .

[0304]

Working Example 2 82

(Production of compound 282)

3 - It melted [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amino] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -2- yl] ethyl propionate (0.15 g) in methanol (30 ml) , 5 hours reflux it didincluding 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.7 ml) .

Including 1 Nhydrochloric acid (1.7 ml) , solvent was removed.

It refined residue with XAD-2column (elution solvent : water /acetonitrile) , 3 - it acquired [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amino] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -2- yl] propanoic acid (compound 282) (0.13 g) as pale yellow oyl .

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.94 (2H, br), 2.67 (2H, br), 2.95 (2H, br), 3.43-3.49 (2H, m), 4.44 (1H, br), 6.29 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.35 (1H, s), 6.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92 (1H, s), 6.99-7.20 (3H, m), 7.75 (1H, br), 7.98 (1H, s).

【0305】

実施例 283

(化合物 283 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.2g)、3-ブromoメチル安息香酸メチル(0.11g)、炭酸カリウム(0.18g)をDMF(5ml)中、一晩撹拌した。

水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、3-[[4-[[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸メチル(化合物 283)(0.21g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.43 (2H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.79-2.08(5H, m), 2.45 (3H, s), 2.86-2.90 (2H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.43-3.60(5H, m), 3.82 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 4.48-4.49 (1H, m), 6.33-6.46 (3H, m), 6.91 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91-8.00 (3H, m).

【0306】

実施例 284

(化合物 284 の製造)

3-[[4-[[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸メチル(0.15g)をメタノール(25ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加え、4時間還流した。

1N クエン酸水溶液を加え、溶媒を濃縮した。

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.94 (2 H, br), 2.67 (2 H, br), 2.95 (2 H, br), 3.43 - 3.49 (2 H, m), 4.44 (1 H, br), 6.29(1 H, d, J=7.5Hz), 6.35 (1 H, s), 6.44 (1 H, d, J=6.9Hz), 6.83 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.92 (1 H, s), 6.99 - 7.20 (3 H, m), 7.75 (1 H, br), 7.98(1 H, s).

【0305】

Working Example 2 83

(Production of compound 283)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amine (0.2 g), 3 -bromomethyl methyl benzoate (0.11 g), potassium carbonate (0.18 g) was agitated in DMF (5 ml), overnight .

You poured to underwater, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukumatogurafii] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine), 3 - it acquired [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] methyl] piperidine -1- yl] methyl] methyl benzoate (compound 283) (0.21 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 - 1.43 (2 H, m), 1.59 - 1.63 (2 H, m), 1.79 - 2.08 (5 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.86 - 2.90 (2 H, m), 3.30 - 3.35 (1 H, m), 3.43 - 3.60 (5 H, m), 3.82 (1 H, d, J=6.6Hz), 3.92 (3 H, s), 4.48- 4.49 (1 H, m), 6.33 - 6.46 (3 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 7.39 (1 H, t, J=7.7Hz), 7.54 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.91 - 8.00 (3 H, m).

【0306】

Working Example 2 84

(Production of compound 284)

3 - It melted [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] methyl] piperidine -1- yl] methyl] methyl benzoate (0.15 g) in methanol (25 ml), 4 hours reflux it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.5 ml).

Including 1 N citric acid aqueous solution , solvent was concentrated.

残渣を XAD-2 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸(化合物 284)(0.12g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.87-2.05 (7H, m), 2.44 (3H, s), 3.53 (2H, br), 3.35-3.42 (3H, m), 3.56-3.73 (3H, m), 3.94 (2H, br), 4.48 (1H, s), 6.33-6.35 (2H, m), 6.44 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.96-6.98 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 8.03-8.05 (2H, m), 8.38 (1H, s).

[0307]

実施例 285

(化合物 285 の製造)

N-(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イルイデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.12g)にメタノール(3.5ml)を加え、酢酸(41 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(45mg)を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[2-(1-ピロリジニルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 285) (65mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.89(4H,m), 1.92-2.18(4H,m), 2.46(3H,s), 3.42-3.58(6H,m), 4.59(1H,m), 5.79(1H,d,J=8.0Hz), 5.83(1H,m), 6.89(1H,d,J=8.8Hz), 6.95-7.07(4H,m), 7.54(2H,d,J=8.4Hz), 8.09(1H,s) IR(KBr) 3241,2971,1615,1507,1327,1235,1067,731cm⁻¹

[0308]

実施例 286

(化合物 286 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-ア

It refined residue with XAD-2column (elution solvent : water /acetonitrile), 3 - it acquired [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] methyl] piperidine -1- yl] methyl] benzoic acid (compound 284) (0.12 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (300 MHz , CDCl₃) ;de 1.87 - 2.05 (7 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.53 (2 H, br), 3.35 - 3.42 (3 H, m), 3.56 -3.73 (3 H, m), 3.94 (2 H, br), 4.48 (1 H, s), 6.33 - 6.35 (2 H, m), 6.44 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.87 (1 H, dd, J=2.4, 8.1Hz), 6.96 -6.98 (1 H, m), 7.02 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.12 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.21 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.34 - 7.39 (2 H, m), 8.03 - 8.05 (2 H, m),8.38 (1 H, s).

[0307]

Working Example 2 85

(Production of compound 285)

N- (2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ylidene) - 2 - (pyrrolidine -1- ylcarbonyl) - 4 - to [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] aniline (0.12 g) 12 hours it agitatedwith room temperature including methanol (3.5 ml), acetic acid (41 μl), including the cyano tri hydro boric acid sodium (45 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 -methyl -N- [2 - (1 -pyrrolidiny l carbonyl) - 4 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 285) (65 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de 1.89 (4 H, m), 1.92 - 2.18 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.42 - 3.58 (6 H, m), 4.59(1 H, m), 5.79 (1 H, d, J=8.0Hz), 5.83 (1 H, m), 6.89 (1 H, d, J=8.8Hz), 6.95 - 7.07 (4 H, m), 7.54 (2 H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1 H, s) IR (KBr) 3,241,297,116,151,507,132,712,351,067,731 cm⁻¹

[0308]

Working Example 2 86

(Production of compound 286)

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it melted [2 and 3 -d]

ミン(0.10g)をテトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解し、0 deg C にて 4-フェノキシフェニルイソシアネート(0.13ml)のテトラヒドロフラン(2.0ml)溶液を加えて 0 deg C にて 30 分攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)ウレア(化合物 286)(0.11g)を得た。

mp246-247 deg C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.80-1.87(2H,m), 2.28(3 H,s), 3.27(2H,m), 4.72-4.78(1H,m), 6.46(1H,d, J=7.5Hz), 6.90-6.95(4H,m), 7.06(1H,t,J=7.5Hz), 7.31-7.42(5H,m), 7.47(1H,s), 7.92(1H,s), 8.33(1H,s)

IR(KBr)2909,1611,1568,1258cm⁻¹

【0309】

実施例 287

(化合物 287 の製造)

N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.33g)を 85%エタノール(9.9ml)に溶解し、塩化カルシウム(45mg)、還元鉄(224mg)を加え、12 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過して酢酸エチルで洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(3-クロロフェノキシ)-N²-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(化合物 287)(225mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.82-1.96(1H,m), 2.08-2.19(1H,m), 2.45(3H,s), 3.36(2H,br), 3.38-3.56(2H,m), 4.50(1H,m), 5.71(1H,m), 6.38(1H,J=8.4,2.6 Hz), 6.51(1H,d,J=2.6Hz), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 6.93-7.03(3H,m), 7.17-7.26(1H,m), 8.10(1H,s)

pyrimidine -5-amine (0.10 g) in tetrahydrofuran (5.0 ml), with 0 deg C 30minutes it agitated with 0 deg C 4 -phenoxy phenyl isocyanate including tetrahydrofuran (2.0 ml) solution of (0.13 ml).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was washed with hexane /ethylacetate , N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- (4 -phenoxy phenyl) urea (compound 286) (0.11 g) was acquired.

mp246-247deg C.

¹H-nmr (DMSO -d₆); de 1.80 - 1.87 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.27 (2 H, m), 4.72 - 4.78 (1 H, m), 6.46 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.90 - 6.95 (4 H, m), 7.06 (1 H, t, J=7.5Hz), 7.31 - 7.42 (5 H, m), 7.47 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 8.33 (1 H, s)

IR (KBr) 2909, 1611, 1568 and 1258 cm⁻¹

[0309]

Working Example 2 87

(Production of compound 287)

N- [5 - (3 -chlorophenoxy) - 2 -nitrophenyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (0.33 g) in 85% ethanol (9.9 ml), 12hour heating and refluxing it did calcium chloride (45 mg), including reduced iron (224 mg).

After cooling, celite filtration doing in room temperature , you washed with the ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4 - (3 -chlorophenoxy) -N²- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) benzene -1, 2- diamine (compound 287) (225 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); de 1.82 - 1.96 (1 H, m), 2.08 - 2.19 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.36 (2 H, br), 3.38 - 3.56 (2 H, m), 4.50 (1 H, m), 5.71 (1 H, m), 6.38 (1 H, J=8.4, 2.6Hz), 6.51 (1 H, d, J=2.6Hz), 6.73 (1 H, d, J=8.0Hz), 6.93 - 7.03 (3 H, m), 7.17 - 7.26 (1 H, m), 8.10 (1

【0310】

実施例 288

(化合物 288 の製造)

4-(3-クロロフェノキシ)-N²-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(198mg)をテトラヒドロフラン(3.96ml)に溶解し、N,N-カルボジイミダゾール(126mg)を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン(化合物 288)(100mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.15-2.27(2H,m), 2.48(3H,s), 3.53-3.66(2H,m), 5.70-5.79(1H,m), 5.88(1H,br), 6.34(1H,d,J=2.2Hz), 6.70-6.78(2H,m), 6.86-6.89(1H,m), 6.99-7.12(2H,m), 7.19(1H,t,J=8.0Hz), 7.72(1H,s), 9.74(1H,br)

IR(KBr)3233,1701,1590,1472,1223,733cm⁻¹

【0311】

実施例 289

(化合物 289 の製造)

4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)デン)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(0.19g)にメタノール(5.7ml)を加え、酢酸(45 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(49mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノキシ]フェニル]べ

H, s)

【0310】

Working Example 2 88

(Production of compound 288)

4 - (3 -chlorophenoxy) - N² - it melted (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) benzene -1, 2- diamine (198 mg) in tetrahydrofuran (3.96 ml) , 16 hours itagitated with room temperature including N, N- carbo diimidazole (126 mg) .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii] , 6 - (3 -chlorophenoxy) - 1 - (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on (compound 288) (100 mg) wasacquired.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de 2.15 - 2.27 (2 H, m) , 2.48 (3 H, s) , 3.53 - 3.66 (2 H, m) , 5.70 - 5.79 (1 H, m) , 5.88 (1 H, br) , 6.34 (1 H, d, J=2.2Hz) , 6.70 - 6.78 (2 H, m) , 6.86 - 6.89 (1 H, m) , 6.99 - 7.12 (2 H, m) , 7.19(1 H, t, J=8.0Hz) , 7.72 (1 H, s) , 9.74 (1 H, br)

IR (KBr) 32,331,701,159,014,721,223,733 cm

⁻¹

【0311】

Working Example 2 89

(Production of compound 289)

4 -chloro -N- to [3 - [3 - [(2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ylidene) amino] phenoxy] phenyl] benzamide (0.19 g) 2 hours it agitated with room temperature including methanol (5.7 ml) , acetic acid (45;μ l) , including cyano tri hydro boric acid sodium (49 mg) .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii] , 4 -chloro -N- [3 - [3 - [(2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amino] phenoxy] phenyl] benzamide

ンズアミド(化合物 289)(114mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.92-2.18(2H,m), 2.39(3H,s), 3.46(2H,m), 3.86(1H,d,J=7.4Hz), 4.51(1H,m), 5.64(1H,br), 6.35-6.47(3H,m), 6.81-6.87(1H,m), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.22-7.35(2H,m), 7.39-7.80(3H,m), 7.81(2H,d,J=8.4Hz), 8.07(1H,s), 8.28(1H,s)

IR(KBr)3235,1603,1489,1437,1186,731cm⁻¹

【0312】

実施例 290

(化合物 290 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(165mg)にメタノール(5.0ml)を加え、酢酸(48 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(53mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 290)(94mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.89-2.00(3H,m), 2.09-2.13(1H,m), 2.50(3H,s), 3.12(3H,s), 3.24-3.31(1H,m), 3.58-3.65(1H,m), 4.00(1H,d,J=6.0Hz), 4.61(1H,m), 6.13-6.15(1H,m), 6.27-6.33(2H,m), 6.82-6.87(1H,m), 6.96-7.11(3H,m), 7.21(1H,t,J=8.4Hz), 8.04(1H,s)

【0313】

実施例 291

(化合物 291 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(170mg)にメタノール(5.1ml)を加え、酢酸(50 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(55mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

(compound 289) (114 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); de 1.92 - 2.18 (2 H, m), 2.39 (3 H, s), 3.46 (2 H, m), 3.86 (1 H, d, J=7.4Hz), 4.51 (1 H, m), 5.64 (1 H, br), 6.35 - 6.47 (3 H, m), 6.81 - 6.87 (1 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.22 - 7.35 (2 H, m), 7.39 - 7.80 (3 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1 H, s), 8.28 (1 H, s)

IR (KBr) 3235, 1603, 1489, 1437, 1186, 731 cm

⁻¹

【0312】

Working Example 290

(Production of compound 290)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2 and 9-dimethyl-6, 7, 8, 9-[tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-ylidene) amine (165 mg) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (5.0 ml), acetic acid (48; μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (53 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukumatogurafii], N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2 and 9-dimethyl-6, 7, 8, 9-[tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-amine (compound 290) (94 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); de 1.89 - 2.00 (3 H, m), 2.09 - 2.13 (1 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.12 (3 H, s), 3.24 - 3.31 (1 H, m), 3.58 - 3.65 (1 H, m), 4.00 (1 H, d, J=6.0Hz), 4.61 (1 H, m), 6.13 - 6.15 (1 H, m), 6.27 - 6.33 (2 H, m), 6.82 - 6.87 (1 H, m), 6.96 - 7.11 (3 H, m), 7.21 (1 H, t, J=8.4Hz), 8.04 (1 H, s)

【0313】

Working Example 291

(Production of compound 291)

N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2 and 9-dimethyl-6, 7, 8, 9-[tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-ylidene) amine (170 mg) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (5.1 ml), acetic acid (50; μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (55 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 291)(105mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.88-2.02(3H,m), 2.09-2.16 (1H,m), 2.51(3H,s), 3.14(3H,s), 3.26-3.33(1H,m), 3.61-3.70(1H,m), 3.87(1H,m), 4.58-4.63(1H,m), 6.48(2H,d,J=8.7Hz), 6.79-6.86(4H,m), 7.18-7.24(2H,m), 8.07(1H,s)

[0314]

実施例 292

(化合物 292 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(125mg)にトルエン(3.8ml)を加え、3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(0.39g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(25mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(0.15g)を得た。

N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(150mg)にメタノール(3.0ml)を加え、酢酸(46 μl)、シアノトリヒドロボロ酸ナトリウム(50mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,9-ジメチル-N-[3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 291) (105 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); δ 1.88 - 2.02 (3 H, m), 2.09 - 2.16 (1 H, m), 2.51 (3 H, s), 3.14 (3 H, s), 3.26 - 3.33 (1 H, m), 3.61 - 3.70 (1 H, m), 3.87 (1 H, m), 4.58 - 4.63 (1 H, m), 6.48 (2 H, d, J=8.7Hz), 6.79 - 6.86 (4 H, m), 7.18 - 7.24 (2 H, m), 8.07 (1 H, s)

[0314]

Working Example 2 92

(Production of compound 292)

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (125 mg) 48 hour heating and refluxing it did after adding(pyridine -3- yl methoxy) aniline (0.39 g), including p-toluenesulfonic acid acid *monohydrate (25 mg) including toluene (3.8 ml), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - (pyridine -3- yl methoxy) aniline (0.15 g) was acquired.

N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - to (pyridine -3- yl methoxy) aniline (150 mg) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (3.0 ml), acetic acid (46; μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (50 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 and 9 -dimethyl -N- [3 - (3 -pyridyl methoxy) phenyl] - 6, 7, 8 and 9 -

物 292)(98mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.92-2.00(3H,m), 2.04-2.10 (1H,m), 2.51(3H,s), 3.13(3H,s), 3.23-3.33(1H, m), 3.57-3.67(1H,m), 3.92(1H,d,J=6.6Hz), 4.62 (1H,m), 5.01(2H,s), 6.10-6.13(1H,m), 6.18(1H, dd,J=8.1,2.7Hz), 6.32(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.05 (1H,t,J=8.4Hz), 7.18-7.34(1H,m), 7.72-7.76(1H, m), 8.06(1H,m), 8.56-8.58(1H,m), 8.65(1H,d,J =1.8Hz)

[0315]

実施例 293

(化合物 293 の製造)

N-[4-[[(4,6-ジメチル-2-ピリミジル)スルファニル]メチル]フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン (0.36g)にメタノール(7.2ml)を加え、酢酸(98 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(108mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-[[(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)スルファニル]メチル]フェニル]-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 293)(225mg)を得た。

mp149-151 deg C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.71-2.09(4H,m), 2.39(3H,s), 2.50(3H,s), 3.13(3H,s), 3.22-3.35(1H,m), 3.54 -3.69(1H,m), 3.86(1H,d,J=6.2Hz), 4.30(2H,s), 4.61(1H,m), 6.43(2H,d,J=8.4Hz), 6.67(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 8.05(1H,s)

IR(KBr)2922,1582,1269cm⁻¹

元素分析値C₂₃H₂₈N₆Sとして

elemental analysis values C₂₃H₂₈N₆S doing

Calcd. :C, 65.68;H

Calcd.:C,65.68;H

[tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 292) (98 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.92 - 2.00 (3 H, m), 2.04 - 2.10 (1 H, m), 2.51 (3 H, s), 3.13 (3 H, s), 3.23 -3.33 (1 H, m), 3.57 - 3.67 (1 H, m), 3.92 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.62 (1 H, m), 5.01 (2 H, s), 6.10 - 6.13 (1 H, m),6.18 (1 H, dd, J=8.1, 2.7Hz), 6.32 (1 H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.05 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.18 - 7.34 (1 H, m), 7.72 - 7.76 (1 H, m), 8.06 (1 H, m),8.56 - 8.58 (1 H, m), 8.65 (1 H, d, J=1.8Hz)

[0315]

Working Example 293

(Production of compound 293)

N- [4 - [[(4 and 6 -dimethyl -2- pyrimidyl) sulfanyl] methyl] phenyl] -N- to (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amine (0.36 g) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (7.2 ml), acetic acid (98 μ l), including cyano tri hydro boric acid sodium (108 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuomatogurafii], N- [4 - [[(4 and 6 -dimethyl -2- pyrimidinyl) sulfanyl] methyl] phenyl] - 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 293)(225 mg) was acquired.

mp149-151deg C.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.71 - 2.09 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.50 (3 H, s), 3.13 (3 H, s), 3.22 - 3.35(1 H, m), 3.54 - 3.69 (1 H, m), 3.86 (1 H, d, J=6.2Hz), 4.30 (2 H, s), 4.61 (1 H, m), 6.43 (2 H, d, J=8.4Hz), 6.67 (1 H, s), 7.20(2 H, d, J=8.6Hz), 8.05 (1 H, s)

IR (KBr) 2922, 1582 and 1269 cm⁻¹

元素分析値C ₂₃ H ₂₈ N ₆ Sとして			
elemental analysis values C ₂₃ H ₂₈ N ₆ S doing			
Calcd. :C, 65.68;H	, 6.71;N		19.98
Calcd.:C,65.68;H	6.71;N		19.98

Found :	:C, 65. 39;	:H,	6. 83;	:N,	19. 98
Found:	:C,65.39;	: H,	6.83 ;	: N,	19. 98

【0316】

実施例 294

(化合物 294 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.19g)にメタノール(5.7ml)を加え、酢酸(57 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(63mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 294)(142mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.64-2.03(4H,m), 2.28(3 H,s), 3.20(1H,m), 3.48(1H,m), 3.75-3.84(1H,m), 4.69(1H,m), 6.15-6.29(2H,m), 6.37(1H,d,J=7.6Hz), 6.87-7.14(4H,m), 7.34(1H,t,J=8.0Hz), 7.83(1H,s)

IR(KBr)2934,1583,1472,1223,1151,733 cm^{-1}

【0317】

実施例 295

(化合物 295 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.38g)にメタノール(11.4ml)を加え、酢酸(115 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(126mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-

【0316】

Working Example 2 94

(Production of compound 294)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxopirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amine (0.19 g) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (5.7 ml), acetic acid (57 μ l), including cyano tri hydro boric acid sodium (63 mg) .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukumatogurafii], N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxopirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 294) (142 mg) was acquired.

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO - d_6) δ 1.64 - 2.03 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.20 (1 H, m), 3.48 (1 H, m), 3.75 - 3.84 (1 H, m), 4.69 (1 H, m), 6.15 - 6.29 (2 H, m), 6.37 (1 H, d, J=7.6Hz), 6.87 - 7.14 (4 H, m), 7.34 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.83 (1 H, s)

IR (KBr) 29,341,583,147,212,231,151,733 cm

ν 1

【0317】

Working Example 2 95

(Production of compound 295)

N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxopirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amine (0.38 g) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (11.4 ml), acetic acid (115 μ l), including cyano tri hydro boric acid sodium (126 mg) .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 295)(215mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.78-2.14(4H,m), 2.28(3 H,s), 3.24(1H,m), 3.48(1H,m), 4.68(1H,m), 5.99(1H,d,J=7.0Hz), 6.80-6.88(4H,m), 7.02(1H,m), 7.33(1H,d,J=8.8Hz), 7.87(1H,s)

IR(KBr)3254,2934,1588,1483,1233,826,731cm⁻¹

【0318】

実施例 296

(化合物 296 の製造)

N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[[[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]スルファニル]アニリン(0.12g)にメタノール(3.6ml)を加え、酢酸(35 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(38mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,9-ジメチル-N-[4-[[[(1-メチル-テトラゾール-5-イル)メチル]スルファニル]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 296)(81mg)を得た。

mp155-158 deg C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.80-2.08(4H,m), 2.41(3H,s), 3.13(3H,s), 3.27-3.40(2H,m), 3.78-3.95(1H,m), 3.87(3H,s), 4.32(2H,s), 4.74(1H,m), 6.44-6.52(3H,m), 7.07(2H,d,J=8.8Hz), 7.85(1H,s)

【0319】

実施例 297

(化合物 297 の製造)

N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.43g)にメタノール(12.9ml)を加え、酢酸(109 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(119mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

[shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydriropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 295) (215 mg) wasacquired.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de 1.78 - 2.14 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.24 (1 H, m), 3.48 (1 H, m), 4.68 (1 H, m), 5.99(1 H, d, J=7.0Hz), 6.80 - 6.88 (4 H, m), 7.02 (1 H, m), 7.33 (1 H, d, J=8.8Hz), 7.87 (1 H, s)

IR (KBr) 32,542,934,158,814,831,233,826,731 cm⁻¹

【0318】

Working Example 2 96

(Production of compound 296)

N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydriropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 4 - to [[(1 -methyl tetrazole -5-yl) methyl] sulfanyl] aniline (0.12 g) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (3.6 ml), acetic acid (35;mu l), including cyano tri hydro boric acid sodium (38 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 and 9 -dimethyl -N- [4 - [[(1 -methyl -tetrazole -5-yl) methyl] sulfanyl] phenyl] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydriropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 296) (81 mg) was acquired.

mp155-158deg C.

¹H-nmr (CDCl₃);de 1.80 - 2.08 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 3.13 (3 H, s), 3.27 - 3.40 (2 H, m), 3.78 - 3.95 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.32 (2 H, s), 4.74 (1 H, m), 6.44 - 6.52 (3 H, m), 7.07 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1 H, s)

【0319】

Working Example 2 97

(Production of compound 297)

N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydriropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - to [(5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] aniline (0.43 g) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (12.9 ml), acetic acid (109;mu l), including cyano tri hydro boric acid sodium (119 mg).

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,9-ジメチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 297)(330mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.93-2.10(4H,m), 2.41(3H,s), 2.49(3H,m), 3.11(3H,s), 3.23-3.33(1H,m), 3.57-3.65(1H,m), 3.90(1H,d,J=6.6Hz), 4.63(1H,m), 4.92(2H,s), 6.15-6.21(2H,m), 6.34-6.40(1H,m), 7.06(1H,t,J=8.4Hz), 7.39-7.46(3H,m), 7.98-8.03(2H,m), 8.05(1H,s)

IR(KBr)3275,2930,1584,1190,733 cm^{-1}

【0320】

実施例 298

(化合物 298 の製造)

3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.40g)にメタノール(12.0ml)を加え、酢酸(104 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(114mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 298)(197mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.78-2.09(4H,m), 2.41(3H,s), 2.46(3H,s), 3.31(1H,m), 3.45(1H,m), 3.83-3.90(1H,m), 4.06(1H,d,J=7.0Hz), 4.64(1H,m), 4.92(2H,s), 5.55-5.60(1H,m), 6.19-6.23(2H,m), 6.35-6.40(1H,m), 7.06(1H,t,J=8.2Hz), 7.40-7.46(3H,m), 7.98-8.03(2H,m), 8.13(1H,s)

IR(KBr)3248,2938,1590,1435,1190,910,733 cm^{-1}

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 and 9 -dimethyl -N-[3 - [(5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] phenyl] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 297) (330 mg) was acquired.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.93 - 2.10 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.49 (3 H, m), 3.11 (3 H, s), 3.23 - 3.33 (1 H, m), 3.57 - 3.65 (1 H, m), 3.90 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.63 (1 H, m), 4.92 (2 H, s), 6.15 - 6.21 (2 H, m), 6.34 - 6.40 (1 H, m), 7.06 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.39 - 7.46 (3 H, m), 7.98 - 8.03 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

IR (KBr) 3,275,293,015,841,190,733 cm^{-1}

[0320]

Working Example 298

(Production of compound 298)

3 - [(5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) aniline (0.40 g) 2 hours it agitated with room temperature including methanol (12.0 ml), acetic acid (104 μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (114 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 -methyl -N- [3 - [(5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] phenyl] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 298) (197 mg) was acquired.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.78 - 2.09 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, m), 3.45 (1 H, m), 3.83 - 3.90 (1 H, m), 4.06 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.64 (1 H, m), 4.92 (2 H, s), 5.55 - 5.60 (1 H, m), 6.19 - 6.23 (2 H, m), 6.35 - 6.40 (1 H, m), 7.06 (1 H, t, J=8.2Hz), 7.40 - 7.46 (3 H, m), 7.98 - 8.03 (2 H, m), 8.13 (1 H, s)

IR (KBr) 32,482,938,159,014,351,190,910,733 cm^{-1}

【0321】

実施例 299

(化合物 299 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.11g)を N,N-ジメチルホルムアミド(2.2ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(13mg)を加え、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(45 μ l)を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。

反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 299)(21mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.90-2.15(4H,m), 2.44(3H,s), 2.98(3H,s), 3.09(3H,s), 3.53-3.65(2H,m), 3.99(1H,d,J=16.2Hz), 4.64(1H,m), 4.89(1H,d,J=16.2 Hz), 4.96(1H,d,J=7.0Hz), 6.24-6.42(3H,m), 6.8 3-6.89(1H,m), 6.99-7.26(4H,m), 8.08(1H,s)

【0322】

実施例 300

(化合物 300 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(1.14g)を CHIRALPAK AD(50mmID \times 500mmL)を用いて光学分割し、(+)-2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 300)(515mg)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +13.1^\circ$ (C=0.46, メタノール, 20 deg C)

IR(KBr) 3312, 2934, 1653, 1583, 1223, 1150, 731 cm^{-1}

【0321】

Working Example 2 99

(Production of compound 299)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (0.11 g) in N, N- dimethylformamide (2.2 ml), 2 -chloro -N, N- dimethylacetamide after adding (45; μ l), 18 hours it agitated with room temperature including 60% sodium hydride (13 mg).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -9-yl] -N, N- dimethylacetamide (compound 299) (21 mg) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.90 - 2.15 (4 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.98 (3 H, s), 3.09 (3 H, s), 3.53 - 3.65 (2 H, m), 3.99 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.64 (1 H, m), 4.89 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.96 (1 H, d, J=7.0Hz), 6.24 - 6.42 (3 H, m), 6.83 - 6.89 (1 H, m), 6.99 - 7.26 (4 H, m), 8.08 (1 H, s)

【0322】

Working Example 300

(Production of compound 300)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -9-yl] -N, N- dimethylacetamide (1.14 g) optical resolution was done making use of ChiralPak AD (50 mmID \times 500mmL), (+) - 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -9-yl] -N, N- dimethylacetamide (compound 300) (515 mg) was acquired.

$[\alpha]_D^{25} = +13.1^\circ$ (C=0.46, methanol , 20deg C)

IR (KBr) 331, 229, 341, 653, 158, 312, 231, 150, 731 cm^{-1}

元素分析値C ₂₅ H ₂₈ N ₅ O ₂ Clとして		
elemental analysis values C ₂₅ H ₂₈ N ₅ O ₂ Cl doing		
Calcd. : C, 64. 44; H, 6. 06; N		15. 03

Calcd.:C,64.44;H,6.06;N				15. 03
Found :	:C, 64. 51 ;	;H, 6. 25 ;	;N,	15. 05
Found:	:C,64.51;	;H,6.25;	;N,	15. 05

【0323】

実施例 301

(化合物 301 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(1.14g)を CHIRALPAK AD(50mmID×500mmL)を用いて光学分割し、(-)-2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 301)(521mg)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ (C=0.43, メタノール, 20 deg C)

IR(KBr)3299,2934,1651,1584,1223,1150,731 cm^{-1}

[0323]

Working Example 301

(Production of compound 301)

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetrahydroxypirimido] [4 and 5 -b] azepine -9-yl] -N, N-dimethylacetamide (1.14 g) optical resolution was done making use of ChiralPak AD (50 mmID× 500mmL), (-) - 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetrahydroxypirimido] [4 and 5 -b] azepine -9-yl] -N, N-dimethylacetamide (compound 301) (521 mg) was acquired.

$[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ (C=0.43, methanol , 20deg C)

IR (KBr) 329,929,341,651,158,412,231,150,731 cm^{-1}
⁻¹

元素分析値C ₂₅ H ₂₈ N ₅ O ₂ Clとして					
elemental analysis values C ₂₅ H ₂₈ N ₅ O ₂ Cl doing					
Calcd. :C, 64. 44 ;H, 6. 06 ;N				15. 03	
Calcd.:C,64.44;H,6.06;N				15. 03	
Found :	:C, 64. 31 ;	;H, 5. 85 ;	;N,	1	4. 87
Found:	:C,64.31 ;	;H,5.85;	;N,	1	4. 87

【0324】

実施例 302

(化合物 302 の製造)

3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.21g)にメタノール(6.3ml)を加え、酢酸(59 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(65mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

[0324]

Working Example 302

(Production of compound 302)

3 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy) -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxypirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) aniline (0.21 g) 2 hours it agitated with room temperature including methanol (6.3 ml), acetic acid (59;mu l), including cyano tri hydro boric acid sodium (65 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 302)(121mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.83-2.13(4H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.47(2H,m), 4.64(1H,m), 5.38(1H,m), 5.42(2H,s), 6.20-6.26(2H,m), 6.35-6.41(1H,m), 7.06(1H,t,J=7.8Hz), 7.38-7.53(2H,m), 7.86-7.91(1H,m), 8.02(1H,d,J=8.0Hz), 8.15(1H,s)

IR(KBr)3252,2938,1590,1435,1192,731cm⁻¹

【0325】

実施例 303

(化合物 303 の製造)

3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.16g)にメタノール(4.8ml)を加え、酢酸(42μl)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(46mg)を加えて、室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 303)(83mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.93-2.20(4H,m), 2.48(3H,s), 2.49(3H,s), 3.35-3.49(2H,m), 3.96(1H,m), 4.70(1H,m), 5.18(1H,s), 6.45-6.50(1H,m), 6.73(1H,m), 6.82(1H,d,J=15.6Hz), 6.94(1H,d,J=7.8Hz), 7.15(1H,t,J=7.8Hz), 7.25(1H,d,J=15.8Hz), 7.41-7.49(3H,m), 8.03-8.09(2H,m), 8.21(1H,s)

IR(KBr)3241,2926,1584,1443,731cm⁻¹

【0326】

実施例 304

(化合物 304 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.5g)にトルエン(45ml)を加え、3-(ペ

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], N-[3-(1 and 3-benzothiazole-2-yl methoxy) phenyl]-2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydro-pyrimido][4 and 5-b] azepine-5-amine (compound 302) (121 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); δ 1.83 - 2.13 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.24 - 3.47 (2 H, m), 4.64 (1 H, m), 5.38 (1 H, m), 5.42 (2 H, s), 6.20 - 6.26 (2 H, m), 6.35 - 6.41 (1 H, m), 7.06 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.38 - 7.53 (2 H, m), 7.86 - 7.91 (1 H, m), 8.02 (1 H, d, J=8.0Hz), 8.15 (1 H, s)

IR (KBr) 32,522,938,159,014,351,192,731 cm

⁻¹

[0325]

Working Example 303

(Production of compound 303)

3-[(E)-2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole-4-yl) ethenyl]-N-to (2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydro-pyrimido][4 and 5-b] azepine-5-ylidene) aniline (0.16 g) 3 hours it agitated with room temperature including methanol (4.8 ml), acetic acid (42μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (46 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethyl acetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2-methyl-N-[3-[(E)-2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole-4-yl) ethenyl] phenyl]-6,7,8 and 9-[tetrahydro-pyrimido][4 and 5-b] azepine-5-amine (compound 303) (83 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); δ 1.93 - 2.20 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.49 (3 H, s), 3.35 - 3.49 (2 H, m), 3.96 (1 H, m), 4.70 (1 H, m), 5.18 (1 H, s), 6.45 - 6.50 (1 H, m), 6.73 (1 H, m), 6.82 (1 H, d, J=15.6Hz), 6.94 (1 H, d, J=7.8Hz), 7.15 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.25 (1 H, d, J=15.8Hz), 7.41 - 7.49 (3 H, m), 8.03 - 8.09 (2 H, m), 8.21 (1 H, s)

IR (KBr) 3,241,292,615,841,443,731 cm

[0326]

Working Example 304

(Production of compound 304)

2-methyl-6,7,8,9-to [tetrahydro-pyrimido][4 and 5-b] azepine-5-on (1.5 g) 30 hour heating and refluxing it did

ンジルオキシ)アニリン(3.4g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(0.32g)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(1.1g)を得た。

N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(1.0g)にメタノール(30ml)を加え、酢酸(0.32ml)、シアノトリヒドロボウ酸ナトリウム(0.35g)を加えて、室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 304)(0.57g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.92-2.14(4H,m), 2.48(3H,s), 3.32-3.48(2H,m), 3.91(1H,d,J=7.0Hz), 4.62(1H,m), 5.00(2H,s), 5.12(1H,m), 6.18-6.24(2H,m), 6.32-6.38(1H,m), 7.10(1H,t,J=8.2Hz), 7.30-7.44(6H,m), 8.16(1H,s)

【0327】

実施例 305

(化合物 305 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]アニリン(0.67g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

after adding the(benzyloxy) aniline (3.4 g), including p-toluenesulfonic acid acid *monohydrate (0.32 g) including toluene (45 ml), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - (benzyloxy) phenyl] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amine (1.1 g) was acquired.

N- [3 - (benzyloxy) phenyl] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amine (1.0 g) 3 hours it agitated with the room temperature including methanol (30 ml), acetic acid (0.32 ml), including cyano tri hydro boric acid sodium (0.35 g).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - (benzyloxy) phenyl] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 304) (0.57 g) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.92 - 2.14 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.32 - 3.48 (2 H, m), 3.91 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.62(1 H, m), 5.00 (2 H, s), 5.12 (1 H, m), 6.18 - 6.24 (2 H, m), 6.32 - 6.38 (1 H, m), 7.10 (1 H, t, J=8.2Hz), 7.30 - 7.44 (6 H, m), 8.16 (1 H, s)

【0327】

Working Example 305

(Production of compound 305)

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.20 g) 30 hour heating and refluxing it did after adding the[[2 - (4 -chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4-yl] methoxy] aniline (0.67 g), including p-toluenesulfonic acid acid *monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.34g)を得た。

3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.34g)にメタノール(10.2ml)を加え、酢酸(85 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(93mg)を加えて、室温にて3時間撹拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 305)(241mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.85-2.16(4H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.34(1H,m), 3.40-3.45(1H,m), 3.95(1H,d, J=6.9Hz), 4.64(1H,m), 5.01(2H,s), 5.13(1H,m), 6.19-6.25(2H,m), 6.35-6.39(1H,m), 7.08(1H,t, J=8.1Hz), 7.41-7.46(2H,m), 7.96-8.01(2H,m), 8.16(1H,s)

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 3 - [[2 - (4 -chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl] methoxy] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) aniline (0.34 g) was acquired.

3 - [[2 - (4 -chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl] methoxy] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) aniline (0.34 g) 3 hours it agitated with room temperature including methanol (10.2 ml), acetic acid (85 μ l), including cyano tri hydro boric acid sodium (93 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - [[2 - (4 -chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl] methoxy] phenyl] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 305) (241 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.85 - 2.16 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.24 - 3.34 (1 H, m), 3.40 - 3.45 (1 H, m), 3.95 (1 H, d, J=6.9Hz), 4.64 (1 H, m), 5.01 (2 H, s), 5.13 (1 H, m), 6.19 - 6.25 (2 H, m), 6.35 - 6.39 (1 H, m), 7.08 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.41 - 7.46 (2 H, m), 7.96 - 8.01 (2 H, m), 8.16 (1 H, s)

元素分析値C₂₅H₂₄N₅O₂Cl·0.5H₂Oとして

elemental analysis values C₂₅H₂₄N₅O₂Cl*0.5H₂O doing

Calcd. : C, 63.76; H

, 5.35; N,

14.87

Calcd.:C,63.76;H

5.35; N,

14.87

Found :

:C, 63.77;

;H,

5.45;

;N,

1

4.69

Found:

:C,63.77;

;H,

5.45;

;N,

1

4.69

【0328】

[0328]

実施例 306

Working Example 306

(化合物 306 の製造)

(Production of compound 306)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.64g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.33g)を得た。

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.33g)にメタノール(9.9ml)を加え、酢酸(86μl)、シアノトリヒドロボウ酸ナトリウム(94mg)を加えて、室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-[3-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]アミン(化合物 306)(223mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.85-2.16(4H,m), 2.47(3H,s), 3.27-3.45(2H,m), 3.94(1H,d,J=7.0Hz), 4.64(1H,m), 5.13(1H,m), 5.21(2H,s), 6.20-6.25(2H,m), 6.36-6.42(1H,m), 7.07(1H,t,J=8.4Hz), 7.29(1H,s), 7.41-7.47(3H,m), 7.92-7.98(2H,m), 8.17(1H,s)

IR(KBr)3248,2936,1590,1435,1191,733cm⁻¹

【0329】

実施例 307

(化合物 307 の製造)

4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-チエニル-1,3-オ

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.20 g) 30 hour heating and refluxing it did after adding the [(2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl) methoxy] aniline (0.64 g), including p-toluenesulfonic acid acid *monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml), 3 -

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - [(2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl) methoxy] aniline (0.33 g) was acquired.

N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - to [(2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl) methoxy] aniline (0.33 g) 3 hours it agitated with the room temperature including methanol (9.9 ml), acetic acid (86;μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (94 mg) .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) -N- [3 - [(2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl) methoxy] phenyl] amine (compound 306) (223 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.85 - 2.16 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.27 - 3.45 (2 H, m), 3.94 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.64 (1 H, m), 5.13 (1 H, m), 5.21 (2 H, s), 6.20 - 6.25 (2 H, m), 6.36 - 6.42 (1 H, m), 7.07 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.29 (1 H, s), 7.41 - 7.47 (3 H, m), 7.92 - 7.98 (2 H, m), 8.17 (1 H, s)

IR (KBr) 32,482,936,159,014,351,191,733 cm

⁻¹

[0329]

Working Example 307

(Production of compound 307)

4 - [(3 -nitro phenoxy) methyl] - 2 -thienyl -1, 3- oxazole it

キサゾール(7.3g)を 85%エタノール(183ml)に溶解し、塩化カルシウム(1.34g)、還元鉄(6.8g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(4.5g)を得た。

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.61g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.31g)を得た。

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.31g)にメタノール(9.3ml)を加え、酢酸(82 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(90mg)を加えて、室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[(2-チエニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 307)(141mg)を

melted (7.3 g) in 85% ethanol (183 ml) , 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (1.34 g) , including reduced iron (6.8 g) .

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii] , 3 - [(2 -thienyl -1, 3-oxazole -4- yl) methoxy] aniline (4.5 g) was acquired.

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.20 g) 30 hour heating and refluxing it did after adding the[(2 -thienyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] aniline (0.61 g) , including p-toluenesulfonic acid acid *monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml) , 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii] , N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - [(2 -thienyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] aniline (0.31 g) was acquired.

N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - to [(2 -thienyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] aniline (0.31 g) 3 hours it agitated with the room temperature including methanol (9.3 ml) , acetic acid (82;mu l) , including cyano tri hydro boric acid sodium (90 mg) .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii] , 2 -methyl -N- [3 - [(2 - (2 -thienyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl] methoxy] phenyl] - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine

得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.91-2.13(4H,m), 2.47(3H,s), 3.28-3.50(2H,m), 3.94(1H,d,J=7.0Hz), 4.64(1H,m), 4.99(2H,s), 5.14(1H,m), 6.20-6.25(2H,m), 6.32-6.39(1H,m), 7.03-7.14(2H,m), 7.44(1H,dd,J=5.2,1.2Hz), 7.63(2H,m), 8.16(1H,s)

IR(KBr)3243,1590,1433,1163cm⁻¹

-5-amine (compound 307)(141 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); δ 1.91 - 2.13 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.28 - 3.50 (2 H, m), 3.94 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.64(1 H, m), 4.99 (2 H, s), 5.14 (1 H, m), 6.20 - 6.25 (2 H, m), 6.32 - 6.39 (1 H, m), 7.03 - 7.14 (2 H, m), 7.44 (1 H, dd, J=5.2, 1.2Hz), 7.63 (2 H, m), 8.16 (1 H, s)

IR (KBr) 3243, 1590, 1433 and 1163 cm⁻¹

元素分析値C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₂ S·0.5H ₂ Oとして				
elemental analysis values C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₂ S*0.5H ₂ O doing				
Calcd. :C, 62.42;H, 5.47;N				15.83
Calcd.:C,62.42;H,5.47;N				15.83
Found :	:C, 62.59;	:H, 5.47;	:N,	15.93
Found:	:C,62.59;	:H,5.47;	:N,	15.93

【0330】

実施例 308

(化合物 308 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]アニリン(0.68g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 36 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.27g)を得た。

3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.27g)にメタノール(8.1ml)を加え、酢酸(67μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(74mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

[0330]

Working Example 308

(Production of compound 308)

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.20 g) 36 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - [(3 -chlorophenoxy) methyl] - 1 and 3 -oxazole -2- yl] aniline (0.68 g), including p-toluenesulfonic acid *monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukumatogurafii], 3 - [4 - [(3 -chlorophenoxy) methyl] - 1 and 3 -oxazole -2- yl] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) aniline (0.27 g) was acquired.

3 - [4 - [(3 -chlorophenoxy) methyl] - 1 and 3 -oxazole -2- yl] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) aniline (0.27 g) 2 hours it agitated with room temperature including methanol (8.1 ml), acetic acid (67;μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (74 mg).

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 308)(165mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.87-2.17(4H,m), 2.47(3H,s), 3.31-3.49(2H,m), 4.17(1H,d,J=7.2Hz), 4.75(1H,m), 5.04(2H,s), 5.37(1H,m), 6.62-6.67(1H,m), 6.86-7.02(3H,m), 7.18-7.30(1H,m), 7.36-7.40(1H,m), 7.70(1H,s), 8.18(1H,s)

IR(KBr)3261,1593,1435,735cm⁻¹

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - [4 - [(3 -chlorophenoxy) methyl] - 1 and 3 -oxazole -2- yl] phenyl] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 308) (165 mg) wasacquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.87 - 2.17 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.31 - 3.49 (2 H, m), 4.17 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.75(1 H, m), 5.04 (2 H, s), 5.37 (1 H, m), 6.62 - 6.67 (1 H, m), 6.86 - 7.02 (3 H, m), 7.18 - 7.30 (1 H, m), 7.36 - 7.40 (1 H, m), 7.70 (1 H, s), 8.18 (1 H, s)

IR (KBr) 326,115,931,435,735 cm⁻¹

元素分析値C₂₅H₂₄N₅O₂Cl·0.5H₂Oとして

elemental analysis values C₂₅H₂₄N₅O₂Cl·0.5H₂O doing

Calcd. : C, 63. 76; H

, 5. 35; N,

14. 87

Calcd.:C,63.76;H

5.35; N,

14. 87

Found :

:C, 63. 80;

;H,

5. 37;

;N,

1

4. 95

Found:

:C,63.80;

;H,

5.37;

;N,

1

4. 95

【0331】

【0331】

実施例 309

Working Example 309

(化合物 309 の製造)

(Production of compound 309)

2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.35g)をN,N-ジメチルホルムアミド(7.0ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(70mg)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(163μl)を加えて 90 deg C にて 12 時間攪拌した。

2 -methyl -N- [3 - [(5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] phenyl] - 6, 7, 8 and 9 - it melted [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (0.35 g) in the N, N- dimethylformamide (7.0 ml), 12 hours it agitated with 90 deg C 60% sodium hydride (70 mg), 2 -chloro -N, N- dimethylacetamide including (163;μ l).

反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。

reaction mixture in room temperature after cooling, was extracted with ethylacetate including water.

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[2-メチル-5-[3-[[5-メチル-2-フェニル-1,3-

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N, N- dimethyl -2- [2

オキサゾール-4-イル]メトキシ]アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]アセトアミド(化合物 309)(51mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.93-2.16(4H,m), 2.42(3H,s), 2.43(3H,s), 2.99(3H,s), 3.10(3H,s), 3.61(2H,m), 4.00(1H,d,J=16.0Hz), 4.65(1H,m), 4.81(1H,d,J=16.0Hz), 4.93(2H,s), 6.23-6.38(3H,m), 7.06(3H,m), 7.98-8.03(2H,m), 8.08(1H,s)

IR(KBr)3341,2930,1653,1584,1340,1190,733cm⁻¹

[0332]

実施例 310

(化合物 310 の製造)

N,N-ジメチル-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]ベンズアミド(0.11g)に THF/メタノール(6.6ml)を加え、酢酸(39μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(43mg)を加えて、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]ベンズアミド(化合物 310)(15mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.96-2.13(4H,m), 2.46(3H,s), 3.06(6H,s), 3.35(1H,m), 3.50(1H,m), 4.66(1H,m), 5.18(1H,m), 5.57(1H,d,J=6.2Hz), 6.49(1H,d,J=8.6Hz), 6.66(1H,td,J=7.6,0.8Hz), 7.07-7.21(2H,m), 8.10(1H,s)

IR(KBr)3247,1622,1586,1435,735cm⁻¹

[0333]

実施例 311

(化合物 311 の製造)

N,N-ジメチル-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.26g)に THF/メタノール(15.6ml)を加え、酢酸(62μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(68mg)を加え

-methyl -5- [3 - [[5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl] methoxy] anilino] - 5, 6, 7 and 8 - [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -9-yl] acetamide (compound 309) (51 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃);de 1.93 - 2.16 (4 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.99 (3 H, s), 3.10 (3 H, s), 3.61(2 H, m), 4.00 (1 H, d, J=16.0Hz), 4.65 (1 H, m), 4.81 (1 H, d, J=16.0Hz), 4.93 (2 H, s), 6.23 - 6.38 (3 H, m), 7.06 (3 H, m), 7.98- 8.03 (2 H, m), 8.08 (1 H, s)

IR (KBr) 334,129,301,653,158,413,401,190,733 cm

¹-

[0332]

Working Example 310

(Production of compound 310)

To N, N- dimethyl -2- [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amino] benzamide (0.11 g) 6 hours it agitated with room temperature including THF /methanol (6.6 ml), acetic acid (39;μ l), including cyano tri hydro boric acid sodium (43 mg).

It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate in addition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukumatoguraffi], N, N- dimethyl -2- [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] benzamide (compound 310) (15 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃);de 1.96 - 2.13 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.06 (6 H, s), 3.35 (1 H, m), 3.50 (1 H, m), 4.66(1 H, m), 5.18 (1 H, m), 5.57 (1 H, d, J=6.2Hz), 6.49 (1 H, d, J=8.6Hz), 6.66 (1 H, td, J=7.6, 0.8Hz), 7.07 - 7.21 (2 H, m), 8.10 (1 H, s)

IR (KBr) 3,247,162,215,861,435,735 cm ¹-

[0333]

Working Example 311

(Production of compound 311)

N, N- dimethyl -2- [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amino] - 5 - to [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] benzamide (0.26 g) 6 hours it agitated with the room temperature including THF /methanol (15.6 ml), acetic acid (62;μ l),

て、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(化合物311)(40mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.96-2.19(4H,m), 2.48(3H,s), 3.04(6H,s), 3.33(1H,m), 3.50(1H,m), 4.63(1H,m), 5.19(1H,m), 5.50(1H,d,J=6.2Hz), 6.51(1H,d,J=8.8Hz), 6.84-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.12(1H,s)

【0334】

実施例 312

(化合物 312 の製造)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.27g)に THF/メタノール(16.2ml)を加え、酢酸(61 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(67mg)を加えて、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[2-(1-ピロリジニルカルボニル)-4-(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 312)(66mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.78-2.20(8H,m), 2.47(3H,s), 3.23-3.78(8H,m), 4.64(1H,m), 5.21(1H,m), 6.10(1H,d,J=6.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 6.88-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.12(1H,s)

【0335】

実施例 313

(化合物 313 の製造)

including cyano tri hydro boric acid sodium (68 mg).

It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate in addition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], N, N- dimethyl -2- [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] - 5 - (4 -trifluoromethyl) phenoxy] benzamide (compound 311) (40 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.96 - 2.19 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.04 (6 H, s), 3.33 (1 H, m), 3.50 (1 H, m), 4.63 (1 H, m), 5.19 (1 H, m), 5.50 (1 H, d, J=6.2Hz), 6.51 (1 H, d, J=8.8Hz), 6.84 - 6.98 (4 H, m), 7.52 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1 H, s)

【0334】

Working Example 312

(Production of compound 312)

N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 2 - (pyrrolidine -1- ylcarbonyl) - 4 - to [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] aniline (0.27 g) 6 hours it agitated with room temperature including THF /methanol (16.2 ml), acetic acid (61 μl), including the cyano tri hydro boric acid sodium (67 mg).

It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate in addition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 -methyl -N- [2 - (1 -pyrrolidinyl carbonyl) - 4 - (4 -trifluoromethyl) phenoxy] phenyl] -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 312) (66 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.78 - 2.20 (8 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.23 - 3.78 (8 H, m), 4.64 (1 H, m), 5.21 (1 H, m), 6.10 (1 H, d, J=6.4Hz), 6.94 (1 H, d, J=8.8Hz), 6.88 - 6.98 (4 H, m), 7.52 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1 H, s)

【0335】

Working Example 313

(Production of compound 313)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(0.29mg)にメタノール(8.7ml)を溶解し、酢酸(81 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(88mg)を加えて、室温にて18時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物313)(156mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.92-2.14(4H,m), 2.48(3H,s), 3.39(2H,m), 4.02(1H,d,J=7.0Hz), 4.62(1H,m), 5.13(1H,m), 6.22-6.38(3H,m), 7.07-7.16(2H,m), 7.24-7.45(3H,m), 8.15(1H,s)

IR(KBr)3245,1589,1435,837 cm^{-1}

【0336】

実施例 314

(化合物 314 の製造)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.22g)にメタノール(6.6ml)を加え、酢酸(48 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(52mg)を加えて、室温にて12時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水中を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[2-(4-モルホリニルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 314)(132mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.77-2.20(4H,m), 2.48(3H,s), 3.39(1H,m), 3.53-3.76(5H,m), 3.90-3.93(4H,m), 4.68(1H,m), 5.44(1H,d,J=6.0Hz), 5.94(1H,m), 6.50(1H,d,J=9.2Hz), 6.83(1H,d,J=3.0Hz), 6.91-6.98(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 8.08(1H,

N-(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 3 - it melted methanol (8.7 ml) in (3 -trifluoro phenoxy) aniline (0.29 mg), 18 hours it agitated with room temperature acetic acid (81 μ l), including cyano tri hydro boric acid sodium (88 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2-methyl-N-[3-[3-(trifluoromethyl) phenoxy] phenyl]-6,7,8 and 9-[tetrahydro-pyrimido [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 313)(156 mg) was acquired.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.92 - 2.14 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.39 (2 H, m), 4.02 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.62 (1 H, m), 5.13 (1 H, m), 6.22 - 6.38 (3 H, m), 7.07 - 7.16 (2 H, m), 7.24 - 7.45 (3 H, m), 8.15 (1 H, s)

IR (KBr) 324,515,891,435,837 cm^{-1}

【0336】

Working Example 314

(Production of compound 314)

N-(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 2 - (morpholine -4- ylcarbonyl) - 4 - to [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] aniline (0.22 g) 12 hours it agitated with room temperature including methanol (6.6 ml), acetic acid (48 μ l), including the cyano tri hydro boric acid sodium (52 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2-methyl-N-[2-(4-morpholinyl carbonyl) - 4 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] phenyl]-6,7,8 and 9-[tetrahydro-pyrimido [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 314)(132 mg) was acquired.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.77 - 2.20 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.39 (1 H, m), 3.53 - 3.76 (5 H, m), 3.90 - 3.93 (4 H, m), 4.68 (1 H, m), 5.44 (1 H, d, J=6.0Hz), 5.94 (1 H, m), 6.50 (1 H, d, J=9.2Hz), 6.83 (1 H, d, J=3.0Hz), 6.91 - 6.98 (3 H, m), 7.53 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.08

s)

【0337】

実施例 315

(化合物 315 の製造)

1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イルイデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(0.66g)にメタノール(19.8ml)を加え、酢酸(0.19ml)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(209mg)を加えて、室温にて12時間撹拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-4-ピペリジンカルボン酸エチル(化合物 315)(282mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.21(3H,t,J=7.0Hz), 1.55-1.76(2H,m), 1.83-2.18(6H,m), 2.48(3H,s), 2.56(1H,m), 3.07(2H,m), 3.34(1H,m), 3.50(1H,m), 4.06-4.20(2H,m), 4.17(2H,q,J=7.0Hz), 4.63(1H,m), 5.22(1H,m), 5.35(1H,d,J=6.2Hz), 6.50(2H,d,J=8.4Hz), 6.82(1H,d,J=3.0Hz), 6.89-6.98(3H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.11(1H,s)

(1 H, s)

【0337】

Working Example 315

(Production of compound 315)

1 - To [2 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amino] - 5 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] benzoyl] piperidine -4- carboxylic acid ethyl (0.66 g) 12 hours it agitated with room temperature including methanol (19.8 ml), acetic acid (0.19 ml), including cyano tri hydro boric acid sodium (209 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatoguraffi], 1 - [2 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] - 5 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] phenyl] - 4 -piperidine carboxylic acid ethyl (compound 315) (282 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.21 (3 H, t, J=7.0Hz), 1.55 - 1.76 (2 H, m), 1.83 - 2.18 (6 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.56 (1 H, m), 3.07 (2 H, m), 3.34 (1 H, m), 3.50 (1 H, m), 4.06 - 4.20 (2 H, m), 4.17 (2 H, q, J=7.0Hz), 4.63 (1 H, m), 5.22 (1 H, m), 5.35 (1 H, d, J=6.2Hz), 6.50 (2 H, d, J=8.4Hz), 6.82 (1 H, d, J=3.0Hz), 6.89 - 6.98 (3 H, m), 7.52 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.11 (1 H, s)

元素分析値C ₃₁ H ₃₄ N ₅ O ₄ F ₃ •0.			5H ₂ Oとして		
elemental analysis values C ₃₁ H ₃₄ N ₅ O ₄ F ₃ •0.			5 H ₂ O doing		
Calcd. :C, 61. 38;H,			, 5. 82;N		11. 54
Calcd.:C,61.38;H,			5.82 ; N		11. 54
Found :	:C, 61. 31 ;	:H,	5. 67 ;	:N,	11. 76
Found:	:C,61.31 ;	:H,	5.67 ;	:N,	11. 76

【0338】

実施例 316

(化合物 316 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン

【0338】

Working Example 316

(Production of compound 316)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine

(0.22g)をトルエン(6.6ml)に溶解し、無水酢酸(55 μ l)を加え、12 時間加熱還流した。

室温に冷却後、飽和重層水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アセトアミド(化合物 316)(129mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.89-2.13(4H,m), 2.02(3H,s), 2.71(3H,s), 3.37-3.56(1H,m), 3.91-4.05(1H,m), 4.12-4.18(1H,m), 4.44(1H,m), 5.97-6.00(1H,m), 6.22-6.40(2H,m), 6.78-7.24(5H,m), 8.59(1H,s)

【0339】

実施例 317

(化合物 317 の製造)

1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸エチル(0.26g)をメタノール(5.2ml)に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム(1.3ml)を加え、室温にて 12 時間攪拌した。

1 規定塩酸にて pH≒5 とし、減圧下溶媒を除去した。

得られた残渣に水を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸(化合物 317)(82mg)を得た。

mp146-148 deg C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.78-2.12(8H,m), 2.52(3H,s), 3.04(2H,m), 3.34(4H,m), 3.70(2H,m), 4.91-5.03(1H,m), 5.43(1H,d,J=8.0Hz), 6.71(1H,d,J=8.8 Hz), 6.92(1H,d,J=3.0Hz), 7.02-7.27(2H,m), 7.70(2H,d,J=8.4Hz), 7.80(1H,s), 8.20(1H,br)

(0.22 g) in toluene (6.6 ml),12 hour heating and refluxing it did including acetic anhydride (55; μ l).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate including the saturated aqueous sodium bicarbonate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) acetamide (compound 316) (129 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.89 - 2.13 (4 H, m), 2.02 (3 H, s), 2.71 (3 H, s), 3.37 - 3.56 (1 H, m), 3.91 - 4.05 (1 H, m), 4.12 - 4.18 (1 H, m), 4.44 (1 H, m), 5.97 - 6.00 (1 H, m), 6.22 - 6.40 (2 H, m), 6.78 - 7.24 (5 H, m), 8.59 (1 H, s)

【0339】

Working Example 317

(Production of compound 317)

1 - [2 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] - 5 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] benzoyl] - 4 -piperidine carboxylic acid ethyl it melted (0.26 g) in methanol (5.2 ml), 12 hours it agitated with room temperature including 1 normal sodium hydroxide (1.3 ml).

It made pH *5 with 1 normal hydrochloric acid , removed solvent under vacuum .

In residue which it acquires it extracted with tetrahydrofuran /ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was washed with hexane /ethylacetate , 1 - [2 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] - 5 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] benzoyl] - 4 -piperidine carboxylic acid (compound 317) (82 mg) was acquired.

mp146-148deg C.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.78 - 2.12 (8 H, m), 2.52 (3 H, s), 3.04 (2 H, m), 3.34 (4 H, m), 3.70 (2 H, m), 4.91 - 5.03 (1 H, m), 5.43 (1 H, d, J=8.0Hz), 6.71 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.92 (1 H, d, J=3.0Hz), 7.02 - 7.27 (2 H, m), 7.70 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.80(1 H, s), 8.20 (1 H, br)

IR(KBr)3220,2934,1709,1595,1327,1065cm⁻¹

IR (KBr) 3220, 2934, 1709, 1595, 1327 and 1065 cm^{-1}

元素分析値 C ₂₉ H ₃₀ N ₅ O ₄ F ₃ ・1MeOH・1H ₂ Oとして			
elemental analysis values C ₂₉ H ₃₀ N ₅ O ₄ F ₃ ・1MeOH・1H ₂ O doing			
Calcd. :C, 58. 15;H, 5. 86;N, 11. 30			
Calcd.:C,58.15;H,5.86;N,11.30			
Found :	:C, 57. 92;	;H, 6. 01;	;N, 11. 10
Found:	:C,57.92;	;H,6.01;	;N,11.10

【0340】

实施例 318

(化合物 318 の製造)

N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イルデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(177mg)をメタノール(5.3ml)に溶解し、酢酸(76μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(83mg)を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[3-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 318)(53mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.94-2.12(4H,m), 2.18(3H,s), 2.47(3H,s), 3.23-3.45(2H,m), 4.20(1H,d,J=4.8 Hz), 4.55(1H,m), 5.12(1H,m), 6.23-6.43(3H,m), 6.69-6.72(1H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.29(1H,t,J=8.0Hz), 7.64(1H,d,J=7.8Hz), 8.04(1H,s), 8.73(1H,s)

IR(KBr)3243,2936,1597,1435,1184,731cm⁻¹

【0341】

实施例 319

(化合物 319 の製造)

[0340]

Working Example 318

(Production of compound 318)

It melted N- [3 - [3 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9-
[tetrahydro-pyrimidin-2-ylidene)
amino] phenoxy] phenyl] acetamide (177 mg) in methanol
(5.3 ml), 12 hours it agitated with room temperature acetic
acid (76;mu l), including cyano tri hydro boric acid sodium
(83 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - [3 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] phenoxy] phenyl] acetamide (compound 318) (53 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.94 - 2.12 (4 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.47 (3 H, s), 3.23 - 3.45 (2 H, m), 4.20 (1 H, d, J=4.8Hz), 4.55 (1 H, m), 5.12 (1 H, m), 6.23 - 6.43 (3 H, m), 6.69 - 6.72 (1 H, m), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.29 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.64 (1 H, d, J=7.8Hz), 8.04 (1 H, s), 8.73 (1 H, s)

IR (KBr) 32,432,936,159,714,351,184,731 cm

[0341]

Working Example 319

(Production of compound 319)

N-(2-メトキシエチル)-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.16g)にメタノール(4.8ml)を加え、酢酸(49 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(54mg)を加えて、室温にて12時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メトキシエチル)-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(化合物319)(53mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.83(3H,t,J=7.2Hz), 1.57(2H,m), 1.91-2.19(4H,m), 2.48(3H,s), 3.20-3.43(4H,m), 3.26(3H,s), 3.45-3.68(4H,m), 4.62(1H,m), 5.01(1H,d,J=5.8Hz), 5.18(1H,m), 6.47(1H,d,J=9.6Hz), 6.88-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.14(1H,s)

【0342】

実施例 320

(化合物320の製造)

2-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.24g)をメタノール(7.2ml)に溶解し、酢酸(73 μ l)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(80mg)を加えて、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[2-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物320)(0.15g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.75-2.11(4H,m), 2.01(3H,s), 2.28(3H,s), 3.13-3.54(10H,m), 4.83(1H,m), 5.

N-(2-methoxyethyl)-2-[(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido[4,5-b]azepine-5-ylidene)amino]-N-propyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzamide (0.16 g) 12 hours it agitated with room temperature including methanol (4.8 ml), acetic acid (49; μ l), including the cyano tri hydro boric acid sodium (54 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukumatogurafii], N-(2-methoxyethyl)-2-[(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido[4,5-b]azepine-5-yl)amino]-N-propyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzamide (compound 319) (53 mg) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.83(3H,t,J=7.2Hz), 1.57(2H,m), 1.91-2.19(4H,m), 2.48(3H,s), 3.20-3.43(4H,m), 3.26(3H,s), 3.45-3.68(4H,m), 4.62(1H,m), 5.01(1H,d,J=5.8Hz), 5.18(1H,m), 6.47(1H,d,J=9.6Hz), 6.88-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.14(1H,s)

[0342]

Working Example 320

(Production of compound 320)

2-[(4-acetyl piperazine-1-yl)carbonyl]-N-(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido[4,5-b]azepine-5-ylidene)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]aniline (0.24 g) in methanol (7.2 ml), 6 hours it agitated with room temperature acetic acid (73; μ l), including cyano tri hydro boric acid sodium (80 mg).

It removed solvent under vacuum, it extracted with ethylacetate in addition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukumatogurafii], N-[2-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido[4,5-b]azepine-5-amine (compound 320) (0.15 g) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.75-2.11(4H,m), 2.01(3H,s), 2.28(3H,s), 3.13-3.54(10H,m), 4.83(1H,m), 5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz), 1.95-2.18(4H,m), 2.48(3H,s), 2.58(4H,m), 3.23(2H,s), 3.46-3.77(6H,m), 4.18(2H,q,J=7.2Hz), 4.56-4.68(1H,m), 5.18(1H,m), 5.37(1H,d,J=5.8Hz), 6.50(1H,d,J=8.8Hz), 6.81-6.87(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz), 8.11(1H,s) IR(KBr) 3355, 2940, 1746, 1507, 1327, 1065 cm⁻¹

IR(KBr) 3250, 2928, 1632, 1443, 1325, 731 cm⁻¹

【0343】

実施例 321

(化合物 321 の製造)

[4-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(0.37g)をメタノール(11 ml)に溶解し、酢酸(105 μ l)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(114mg)を加えて、室温にて 6 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、[4-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]-1-ピペラジニル]酢酸エチル(化合物 321)(0.16g)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz), 1.95-2.18(4H,m), 2.48(3H,s), 2.58(4H,m), 3.23(2H,s), 3.46-3.77(6H,m), 4.18(2H,q,J=7.2Hz), 4.56-4.68(1H,m), 5.18(1H,m), 5.37(1H,d,J=5.8Hz), 6.50(1H,d,J=8.8Hz), 6.81-6.87(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz), 8.11(1H,s) IR(KBr) 3355, 2940, 1746, 1507, 1327, 1065 cm⁻¹]

【0344】

実施例 322

(化合物 322 の製造)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(1-ピロリジニルカルボニル)アニリン(0.15g)をテトラヒドロフラン/メタノール(6.0ml)に加え、酢酸(53 μ l)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(58mg)を加えて、室温にて 6 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(1-ピロリジニルカ

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz), 1.95-2.18(4H,m), 2.48(3H,s), 2.58(4H,m), 3.23(2H,s), 3.46-3.77(6H,m), 4.18(2H,q,J=7.2Hz), 4.56-4.68(1H,m), 5.18(1H,m), 5.37(1H,d,J=5.8Hz), 6.50(1H,d,J=8.8Hz), 6.81-6.87(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz), 8.11(1H,s) IR(KBr) 3355, 2940, 1746, 1507, 1327, 1065 cm⁻¹

IR (KBr) 32,502,928,163,214,431,325,731 cm⁻¹

【0343】

Working Example 321

(Production of compound 321)

[4 - [2 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amino] - 5 - it melted [4 - [2 -amino -5- [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] benzoyl] piperazine -1- yl] ethylacetate (0.37 g) in methanol (11 ml) , 6 hours itagitated with room temperature acetic acid (105;mu l) , including cyano tri hydro boric acid sodium (114 mg) . It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate in addition residue to in sodium bicarbonate-saturated water . With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate . solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatografii] , [4 - [2 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] - 5 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] benzoyl] - 1 -piperazinyl] ethylacetate (compound 321) (0.16 g) was acquired. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.27 (3 H, t, J=7.2Hz) , 1.95 - 2.18 (4 H, m) , 2.48 (3 H, s) , 2.58 (4 H, m) , 3.23 (2 H, s) , 3.46- 3.77 (6 H, m) , 4.18 (2 H, q, J=7.2Hz) , 4.56 - 4.68 (1 H, m) , 5.18 (1 H, m) , 5.37 (1 H, d, J=5.8Hz) , 6.50 (1 H, d, J=8.8Hz) , 6.81 - 6.87 (4 H, m) , 7.53 (2 H, d, J=8.4Hz) , 8.11 (1 H, s) IR (KBr) 3355, 2940, 1746, 1507, 1327 and 1065 cm⁻¹]]

【0344】

Working Example 322

(Production of compound 322)

N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) - 4 - (4 -nitro phenoxy) - 2 - (1 -pyrrolidinyl carbonyl) aniline (0.15 g) in addition to tetrahydrofuran /methanol (6.0 ml) , acetic acid (53;mu l) , including cyano tri hydro boric acid sodium (58 mg) , 6 hours it agitated with the room temperature .

It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate in addition residue to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatografii] , 2 -methyl -N- [4 - (4

ルボニル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド
[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 322)(41mg)を
得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.71-1.92(3H,m), 1.95-2.03(1H,m), 2.28(3H,s), 3.16-3.52(10H,m), 4.81(1H,m), 6.05(1H,d,J=7.6Hz), 6.73(1H,d,J=8.6Hz), 7.02-7.12(5H,m), 7.91(1H,s), 8.23(1H,d,J=9.2Hz)

[0345]

実施例 323

(化合物 323 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.20g)をテトラヒドロフラン(8.0ml)に溶解し、4-フェノキシフェニルイソシアネート(0.24ml)を加えて室温にて1時間攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)ウレア(化合物 323)(0.28g)を得た。

mp200-201 deg C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.78-1.92(3H,m), 1.93-2.06(1H,m), 2.31(3H,s), 3.24(2H,m), 4.95(1H,m), 6.53(1H,d,J=8.2Hz), 6.89-7.10(6H,m), 7.30-7.42(4H,m), 8.04(1H,s), 8.47(1H,s)

IR(KBr)3279,1590,1507,1227,733cm⁻¹

元素分析値C₂₂H₂₃N₅O₂として

elemental analysis values C₂₂H₂₃N₅O₂ doing

Calcd. :C, 67. 85;H

Calcd.:C,67.85;H

FouNd : :C, 67. 86;

FouNd: :C,67.86;

[0346]

実施例 324

-nitro phenoxy) - 2 - (1 -pyrrolidinyl carbonyl) phenyl] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 322)(41 mg) was acquired.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de 1.71 - 1.92 (3 H, m), 1.95 - 2.03 (1 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.16 - 3.52 (10 H, m),4.81 (1 H, m), 6.05 (1 H, d, J=7.6Hz), 6.73 (1 H, d, J=8.6Hz), 7.02 - 7.12 (5 H, m), 7.91 (1 H, s), 8.23 (1 H, d, J=9.2Hz)

[0345]

Working Example 323

(Production of compound 323)

2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (0.20 g) in tetrahydrofuran (8.0 ml), 1 hour itagitated with room temperature 4 -phenoxy phenyl isocyanate including (0.24 ml).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired waswashed with hexane /ethylacetate , N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) -N- (4 -phenoxy phenyl) urea (compound 323) (0.28 g) wasacquired.

mp200-201deg C.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de 1.78 - 1.92 (3 H, m), 1.93 - 2.06 (1 H, m), 2.31 (3 H, s), 3.24 (2 H, m), 4.95 (1 H, m), 6.53 (1 H, d, J=8.2Hz), 6.89 - 7.10 (6 H, m), 7.30 - 7.42 (4 H, m), 8.04 (1 H, s), 8.47 (1 H, s)

IR (KBr) 3,279,159,015,071,227,733 cm⁻¹

元素分析値C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ として					
elemental analysis values C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ doing					
Calcd. :C, 67. 85;H			, 5. 95;N		17. 98
Calcd.:C,67.85;H			5.95 ; N		17. 98
FouNd :	:C, 67. 86;	:H,	5. 99;	:N,	18. 05
FouNd:	:C,67.86;	:H,	5.99 ;	:N,	18. 05

[0346]

Working Example 324

(化合物 324 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(70mg)をテトラヒドロフラン(2.8ml)に溶解し、2-フェノキシフェニルイソシアネート(85μl)を加えて室温にて1時間攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-(2-フェノキシフェニル)ウレア(化合物 324)(87mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.77-1.84(3H,m), 1.99(1H,m), 2.30(3H,s), 3.13-3.32(2H,m), 4.89-4.98(1H,m), 6.77(1H,d,J=8.1Hz), 6.84-6.90(1H,m), 6.98-7.07(4H,m), 7.14(1H,t,J=7.2Hz), 8.03(1H,s), 8.23-8.29(2H,m)

IR(KBr)3303,1538,1445,1215,748cm⁻¹

【0347】

実施例 325

(化合物 325 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.10g)をジクロロメタン(3.0ml)に溶解し、4-(5-ホルミル-2-フリル)ベンゼンスルホンアミド(169mg)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(238mg)を加えて室温にて12時間攪拌した。

反応液に飽和重層水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[5-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]メチル]-2-フリル]ベンゼンスルホンアミド(化合物 325)(90mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.65-1.99(4H,m), 2.27(3H,s), 3.01-3.15(1H,m), 3.60(1H,m), 3.71(2H,s), 3.72-3.84(4H,m), 6.43(1H,d,J=3.4Hz), 6.90(1H,m), 7.05(1H,d,J=3.2Hz), 7.36(2H,m), 7.83(4H,s), 7.93(1H,s)

IR(KBr)2253,1660,1003,824cm⁻¹

(Production of compound 324)

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (70 mg) in tetrahydrofuran (2.8 ml), 1 hour itagitated with room temperature 2 -phenoxy phenyl isocyanate including (85;μl).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired waswashed with hexane /ethylacetate , N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) -N- (2 -phenoxy phenyl) urea (compound 324) (87 mg) wasacquired.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de 1.77 - 1.84 (3 H, m), 1.99 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 3.13 - 3.32 (2 H, m), 4.89 - 4.98 (1 H, m), 6.77 (1 H, d, J=8.1Hz), 6.84 - 6.90 (1 H, m), 6.98 - 7.07 (4 H, m), 7.14 (1 H, t, J=7.2Hz), 8.03 (1 H, s), 8.23 - 8.29 (2 H, m)

IR (KBr) 3,303,153,814,451,215,748 cm⁻¹

[0347]

Working Example 325

(Production of compound 325)

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (0.10 g) in dichloromethane (3.0 ml), 12 hours itagitated with room temperature 4 - (5 -formyl -2-furil) [benzensuruhonamido] (169 mg), including triacetoxhydrogenation boron sodium (238 mg).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including saturated aqueous sodium bicarbonate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4 - [5 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] methyl] - 2 -furil] [benzensuruhonamido] (compound 325) (90 mg) was acquired.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de 1.65 - 1.99 (4 H, m), 2.27 (3 H, s), 3.01 - 3.15 (1 H, m), 3.60 (1 H, m), 3.71(2 H, s), 3.72 - 3.84 (4 H, m), 6.43 (1 H, d, J=3.4Hz), 6.90 (1 H, m), 7.05 (1 H, d, J=3.2Hz), 7.36 (2 H, m), 7.83 (4 H, s), 7.93(1 H, s)

IR (KBr) 225,316,601,003,824 cm⁻¹

【0348】

実施例 326

(化合物 326 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(80mg)をテトラヒドロフラン(3.2ml)に溶解し、トリエチルアミン(88 μ l)、4-フェノキシベンゼンスルホンクロライド(145mg)を加えて室温にて2時間攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)フェノキシベンゼンスルホンアミド(化合物 326)(85mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.74-2.04(3H,m), 2.21-2.28(1H,m), 2.42(3H,s), 2.98-3.10(1H,m), 3.37-3.54(1H,m), 4.44-4.53(1H,m), 4.96(1H,m), 5.02(1H,d,J=8.0Hz), 6.93(2H,d,J=8.8Hz), 7.09-7.14(1H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.38-7.47(2H,m), 7.62(2H,d,J=8.8Hz), 7.70(1H,s)

[0348]

Working Example 326

(Production of compound 326)

2-methyl-6,7,8,9- it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-amine (80 mg) in tetrahydrofuran (3.2 ml), 2 hours itagitated with room temperature triethylamine (88; μ l), 4-phenoxy benzene sulfonyl chloride including (145 mg).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N-(2-methyl-6,7,8,9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-yl) [fenokishibenzenesuru honamido] (compound 326) (85 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.74 - 2.04 (3 H, m), 2.21 - 2.28 (1 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.98 - 3.10 (1 H, m), 3.37 - 3.54 (1 H, m), 4.44 - 4.53 (1 H, m), 4.96 (1 H, m), 5.02 (1 H, d, J=8.0Hz), 6.93 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.09 - 7.14 (1 H, m), 7.18 - 7.22 (1 H, m), 7.38 - 7.47 (2 H, m), 7.62 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1 H, s)

元素分析値C₂₁H₂₂N₄O₃S•0.2H₂Oとして

elemental analysis values C₂₁H₂₂N₄O₃S•0.2H₂O doing

Calcd.: C, 60.91; H, 5.45; N

13.53

Calcd.: C, 60.91; H, 5.45; N

13.53

Found: :C, 61.06;

;H, 5.58;

;N,

13.32

Found:

:C, 61.06;

;H, 5.58;

;N,

13.32

【0349】

実施例 327

(化合物 327 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.15g)をテトラヒドロフラン(6.0ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.15ml)、4-(クロロメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール(0.19g)を加えて 60 deg C にて 12 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチル

[0349]

Working Example 327

(Production of compound 327)

2-methyl-6,7,8,9- it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-amine (0.15 g) in tetrahydrofuran (6.0 ml), 12 hours itagitated with 60 deg C triethylamine (0.15 ml), 4-(chloromethyl)-5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole including the(0.19 g).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it

にて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 327)(51mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.81-2.17(4H,m), 2.33(3H,s), 2.46(3H,s), 3.09-3.22(1H,m), 3.57(2H,s), 3.65-3.73(1H,m), 3.84(1H,m), 5.37(1H,m), 7.40-7.46(3H,m), 7.95-8.01(2H,m), 7.95-8.01(2H,m), 8.10(1H,s)

【0350】

実施例 328

(化合物 328 の製造)

2-メチル-N-(2-ニトロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(182mg)をメタノール(5.4ml)に溶解し、窒素雰囲気下で 10%パラジウム/カーボン(73mg)を加えた。

水素雰囲気下 16 時間攪拌し、セライトろ過してメタノールで洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(33mg)を得た。

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(33mg)をテトラヒドロフラン(1.3ml)に溶解し、N,N-カルボジイミダゾール(24mg)を加えて、40 deg C にて 2 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン(化合物 328)(13mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.97-2.21(4H,m), 2.48(3H,s), 6.5-2.85(1H,m), 3.24-3.37(1H,m), 3.70-3.82(1H,m), 5.68(1H,m), 5.89(1H,d,J=11.4Hz), 6.79

extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2-methyl -N- [(5-methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methyl] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydroxipirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 327)(51 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de 1.81 - 2.17 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 3.09 - 3.22 (1 H, m), 3.57(2 H, s), 3.65 - 3.73 (1 H, m), 3.84 (1 H, m), 5.37 (1 H, m), 7.40 - 7.46 (3 H, m), 7.95 - 8.01 (2 H, m), 7.95 - 8.01 (2 H, m), 8.10 (1 H, s)

[0350]

Working Example 328

(Production of compound 328)

2-methyl -N- (2 -nitrophenyl) - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydroxipirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (182 mg) was melted in the methanol (5.4 ml) , 10% palladium /carbon (73 mg) was added under nitrogen atmosphere .

16 hour under hydrogen atmosphere it agitated, celite filtration did and washed with the methanol .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- (2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxipirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) benzene -1, 2- diamine (33 mg) was acquired.

It melted N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxipirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) benzene -1, 2- diamine (33 mg) in tetrahydrofuran (1.3 ml) , 2 hours it agitated with 40 deg C including N, N- carbo diimidazole (24 mg) .

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxipirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on (compound 328) (13 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de 1.97 - 2.21 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 6.5 - 2.85 (1 H, m), 3.24 - 3.37 (1 H, m), 3.70 - 3.82 (1 H, m), 5.68 (1 H, m), 5.89 (1 H, d,

(1H,d,J=7.0Hz), 6.92-7.14(3H,m), 7.63(1H,s)

[0351]

実施例 329

(化合物 329 の製造)

3-クロロフェノール(146mg)を N,N-ジメチルホルムアミド(6.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.18g)、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-6,6,7,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.30g)を加え、60 deg Cにて12時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 329)(0.39g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.98-2.06(2H,m), 2.16(2H,t,J=5.8Hz), 2.50(3H,s), 3.32-3.48(2H,m), 4.63-4.72(1H,m), 5.26(1H,m), 6.14(1H,d,J=2.6Hz), 6.24(1H,dd,J=9.6,2.6Hz), 6.86-6.92(1H,m), 7.04-7.07(1H,m), 7.17-7.34(2H,m), 8.02(1H,s), 8.19(1H,d,J=9.4Hz), 8.52(1H,d,J=6.6Hz)

IR(KBr)3366,2940,1588,1497,1223,731cm⁻¹

[0352]

実施例 330

(化合物 330 の製造)

4-(3-クロロフェノキシ)-N²-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(90mg)をテトラヒドロフラン(2.7ml)に溶解し、N,N-カルボジイミダゾール(55mg)を加え、室温にて12時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイ

J=11.4Hz), 6.79 (1 H, d, J=7.0Hz), 6.92 - 7.14 (3 H, m), 7.63 (1 H, s)

[0351]

Working Example 329

(Production of compound 329)

3-chlorophenol it melted (146 mg) in N, N-dimethylformamide (6.0 ml), 12 hours it agitated with 60 deg C potassium carbonate (0.18 g), N-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-2-methyl-6,6,7,9-including [tetrahydroprymido] [4 and 5-b] azepine-5-amine (0.30 g).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], N-[5-(3-chlorophenoxy)-2-nitrophenyl]-2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydroprymido] [4 and 5-b] azepine-5-amine (compound 329) (0.39 g) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃) δ 1.98 - 2.06 (2 H, m), 2.16 (2 H, t, J=5.8Hz), 2.50 (3 H, s), 3.32 - 3.48 (2 H, m), 4.63 - 4.72 (1 H, m), 5.26 (1 H, m), 6.14 (1 H, d, J=2.6Hz), 6.24 (1 H, dd, J=9.6, 2.6Hz), 6.86 - 6.92 (1 H, m), 7.04 - 7.07 (1 H, m), 7.17 - 7.34 (2 H, m), 8.02 (1 H, s), 8.19 (1 H, d, J=9.4Hz), 8.52 (1 H, d, J=6.6Hz)

IR (KBr) 33,662,940,158,814,971,223,731 cm⁻¹

[0352]

Working Example 330

(Production of compound 330)

4-(3-chlorophenoxy)-N²-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydroprymido] [4 and 5-b] azepine-5-yl) benzene-1,2-diamine (90 mg) in tetrahydrofuran (2.7 ml), 12 hours it agitated with room temperature including N, N-carbo diimidazole (55 mg).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], 6-(3-chlorophenoxy)-1-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydroprymido] [4 and 5

ミダゾール-2-オン(化合物 330)(51mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.90-2.21(4H,m), 2.46(3H,s), 2.67(1H,m), 3.20-3.34(1H,m), 3.67(1H,m), 5.60(1H,br), 5.85(1H,d,J=11.8Hz), 6.56(1H,m), 6.70-6.78(2H,m), 6.88-6.90(1H,m), 6.98-7.27(4H,m), 7.65(1H,s)

【0353】

実施例 331

(化合物 331 の製造)

4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(0.33g)をメタノール(5.7ml)を加え、酢酸(45 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(49mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(化合物 331)(135mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.95-2.20(4H,m), 2.27(3H,s), 3.34(2H,m), 4.20(1H,d,J=8.4Hz), 4.49-4.58(1H,m), 5.14(1H,m), 6.17-6.20(1H,m), 6.29-6.35(1H,m), 6.80-6.89(2H,m), 7.08(1H,t,J=8.0Hz), 7.34(1H,t,J=8.0Hz), 7.38-7.45(2H,m), 7.63-7.68(1H,m), 7.86-7.94(2H,m), 9.24(1H,s)

IR(KBr)3248,1655,1591,1489,1186,733cm⁻¹

【0354】

実施例 332

(化合物 332 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニルアミン(0.55g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 60 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウ

-b] azepine -5-yl) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on (compound 330) (51 mg) wasacquired.

¹H-nmr (CDCl₃);de 1.90 - 2.21 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.67 (1 H, m), 3.20 - 3.34 (1 H, m), 3.67 (1 H, m), 5.60 (1 H, br), 5.85 (1 H, d, J=11.8Hz), 6.56 (1 H, m), 6.70 - 6.78 (2 H, m), 6.88 - 6.90 (1 H, m), 6.98 - 7.27 (4 H, m), 7.65 (1 H, s)

[0353]

Working Example 331

(Production of compound 331)

4 -chloro -N- [3 - [3 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9-- [tetrahydriropirimido] [4 and 5 -b] azepine --5-ylidene) amino] phenoxy] phenyl] benzamide (0.33 g) 2 hours was agitated with room temperature including methanol (5.7 ml), acetic acid (45;μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (49 mg).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4 -chloro -N- [3 - [3 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydriropirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino] phenoxy] phenyl] benzamide (compound 331) (135 mg) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃);de 1.95 - 2.20 (4 H, m), 2.27 (3 H, s), 3.34 (2 H, m), 4.20 (1 H, d, J=8.4Hz), 4.49 - 4.58(1 H, m), 5.14 (1 H, m), 6.17 - 6.20 (1 H, m), 6.29 - 6.35 (1 H, m), 6.80 - 6.89 (2 H, m), 7.08 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.34 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.38 - 7.45 (2 H, m), 7.63 - 7.68 (1 H, m), 7.86 - 7.94 (2 H, m), 9.24 (1 H, s)

IR (KBr) 32,481,655,159,114,891,186,733 cm

⁻¹

[0354]

Working Example 332

(Production of compound 332)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.355 g), 2 - (2 -nitrophenyl sulfanyl) phenyl amine (0.55 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 60 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml) andincluding

ム(0.18g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、2,8-ジメチル-N-{2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 332)(0.21g)を黄色アモルファスとして得た。

acetic acid (0.36 g), 5 hours it agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate : hexane = 1:1), 2 and 8 -dimethyl -N- {2 - [(2 -nitrophenyl) sulfanyl] phenyl} - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 332) (0.21 g) as yellow amorphous.

元素分析値 C₂₁H₂₁N₅O₂S·0.25H₂O として

elemental analysis values C₂₁H₂₁N₅O₂S·0.25H₂O doing

Calcd.: C, 61.22; H, 5.26; N, 17.00.

Calcd.: C, 61.22; H, 5.26; N, 17.00.

Found: C, 61.14; H, 5.23; N, 16.99.

Found: C, 61.14; H, 5.23; N, 16.99.

H, s), 3.09 (3H, s), 3.20-3.35 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=7.8Hz), 6.75-6.94 (3H, m), 7.16-7.56 (4H, m), 7.76 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz).

H, s), 3.09 (3 H, s), 3.20 - 3.35 (2 H, m), 4.50 - 4.65 (1 H, m), 4.88 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.75 - 6.94 (3 H, m), 7.16 - 7.56 (4 H, m), 7.76 (1 H, s), 8.25 (1 H, dd, J=1.8, 8.0Hz).

【0355】

[0355]

実施例 333

Working Example 333

(化合物 333 の製造)

(Production of compound 333)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、3-(2-ニトロフェノキシ)フェニルアミン((0.50g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(30ml)を加え脱水下に23時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(30ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.25g)を加えた後、室

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.355 g), 3 - (2 -nitro phenoxy) phenyl amine (0.50 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 23 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (30 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.25 g) to under ice cooling methyl alcohol (30 ml) and including acetic acid (0.36 g), 14 hours it agitated with room temperature. It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate. Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - (2 -nitro phenoxy) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 333) (0.437 g) as yellow amorphous. As elemental analysis values
C₂₁H₂₁N₅O₂S·0.25H₂O
Calcd.: C, 59.63; H, 5.84; N, 16.56. Found: C, 59.64; H, 5.80; N, 17.45.
¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); de 1.85 - 2.20 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 3.25 - 3.56 (2 H, m), 3.84 (1 H, d, J=7.4Hz), 4.45 - 4.58 (1 H, m), 6.34 - 6.52 (3 H, m),

温で 14 時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2,8-ジメチル-N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 333)(0.437g)を黄色アモルファスとして得た。元素分析値 $C_{21}H_{21}N_5O_3 \cdot 1.75H_2O$ として Calcd. : C, 59.63 ;H, 5.84 ;N, 16.56. Found : C, 59.64 ;H, 5.80 ;N, 16.55. 1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.85-2.20(2H, m), 2.49(3H, s), 3.19(3H, s), 3.25-3.56(2H, m), 3.84(1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.45-4.58(1H, m), 6.34-6.52(3H, m), 7.04-7.23(3H, m), 7.51(1H, tt, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.92(1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 8.00(1H, s).

【0356】

実施例 334

(化合物 334 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]フェニルアミン(0.71g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 38 時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加

7.04 - 7.23 (3 H, m), 7.51 (1 H, tt, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.92 (1 H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 8.00 (1 H, s).)

【0356】

Working Example 334

(Production of compound 334)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.355 g), 3 - [4 - (3 -chlorophenyl) piperazine -1- sulfonyl] phenyl amine (0.71 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 38 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml) and including acetic acid (0.36 g), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in

え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~酢酸エチル:メチルアルコール=19:1)で精製、つぎに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}フェニル)-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 334)(0.42g)を無色結晶として得た。mp117-118 deg C¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.90-2.20(2H, m), 2.49(3H, s), 3.10-3.56(10H, m), 3.19(3H, s), 4.06(1H, d, J=6.6Hz), 4.50-4.64(1H, m), 6.68-6.90(4H, m), 7.01(1H, t, J=2.2Hz), 7.05-7.22(2H, m), 7.35(1H, t, J=7.8Hz), 8.00(1H, s).

【0357】

実施例 335

(化合物 335 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.177g)、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド((0.30g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.025g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に 24 時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(10ml)及び酢酸(0.16g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.12g)を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~酢酸エチル:メチルアルコール=19:1)で精製、つぎに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(化合物 335)(0.076g)を無色アモルファスとして得た。¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.70-2.00(2H, m), 2.47(3H, s), 3.16(3H, s), 3.16-3.50(2H, m), 4.02(1H, d, J=7.4Hz), 4.30-4.50(1H, m), 6.73(1H, d, J=8.8Hz), 6.96(1H, s), 7.00-7.40(7H, m), 7.91(1H, s).

【0358】

実施例 336

(化合物 336 の製造)

residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and, extracted. You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate. Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate ~ethylacetate:methyl alcohol=19:1), next refined with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate:hexane=2:1), crystallization did from ethylacetate-ether, the N-(3-{[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]sulfonyl}phenyl)-2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 334) (0.42 g) as colorless crystal. mp117-118deg C¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃);de 1.90 - 2.20 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.10 - 3.56 (10 H, m), 3.19 (3 H, s), 4.06 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.50 - 4.64 (1 H, m), 6.68 - 6.90 (4 H, m), 7.01 (1 H, t, J=2.2Hz), 7.05 - 7.22 (2 H, m), 7.35 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.00(1 H, s,).

【0357】

Working Example 335

(Production of compound 335)

2 and 8-dimethyl-7,8-dihydro-6H-pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-on (0.177 g), 3-amino-N-[fenirubenzennsuruhonamido] (0.30 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.025 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.12 g) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml) and including acetic acid (0.16 g), 3 hours it agitated with room temperature. It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate. Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate ~ethylacetate:methyl alcohol=19:1), next refined with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), 3-[(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) amino]-N- it acquired [fenirubenzennsuruhonamido] (compound 335) (0.076 g) as colorless amorphous. ¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃);de 1.70 - 2.00 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.16 (3 H, s), 3.16 - 3.50 (2 H, m), 4.02(1 H, d, J=7.4Hz), 4.30 - 4.50 (1 H, m), 6.73 (1 H, d, J=8.8Hz), 6.96 (1 H, s), 7.00 - 7.40 (7 H, m), 7.91 (1 H, s,).

【0358】

Working Example 336

(Production of compound 336)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、N-[3-(2-アミノフェノキシ)フェニル]アセタミド(0.50g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.32g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.25g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=20:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-(3-{2-[2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ}フェノキシ}フェニル)アセタミド(化合物336)(0.16g)を無色結晶として得た。mp208-209 deg C 元素分析値 $C_{23}H_{25}N_5O_2$ として Calcd. : C, 68.47 ; H, 6.25 ; N, 17.36. Found : C, 68.34 ; H, 6.44 ; N, 17.29. 1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.90-2.15(2H, m), 2.12(3H, s), 2.46(3H, s), 3.13(3H, s), 3.25-3.50(2H, m), 4.18(1H, d, J=7.4Hz), 4.50-4.62(1H, m), 6.60-6.76(2H, m), 6.82-6.94(2H, m), 7.02-7.22(4H, m), 7.54(1H, bs), 7.94(1H, s).]

【0359】

実施例 337

(化合物 337 の製造)

2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.179g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(0.44g)及びトリフェニルホスフィン(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液(0.5ml)を加えた後、室温で15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物 337)(0.27g)を無色アモルファスとして得た。

元素分析値 $C_{27}H_{25}ClN_4O_3S$ として

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.355 g), N- [3 - (2 -aminophenoxy) phenyl acetamide (0.50 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.25 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.32 g), 5 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =20:1), crystallization did from ethylacetate -ether , it acquired N-(3 - {2 - [(2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amino] phenoxy } phenyl) acetamide (compound 336) (0.16 g) as colorless crystal . As mp208-209deg Celemental analysis values

C₂₃H₂₅N₅O₂ Calcd.:C, 68.47;H, 6.25;N, 17.36.Found:C, 68.34;H, 6.44;N, 17.29.¹H-nmr (200 MHz , $CDCl_3$); δ 1.90 - 2.15 (2 H, m), 2.12 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 3.13 (3 H, s), 3.25 - 3.50 (2 H, m), 4.18 (1 H, d, J=7.4Hz), 4.50 - 4.62 (1 H, m), 6.60 - 6.76 (2 H, m), 6.82 - 6.94(2 H, m), 7.02 - 7.22 (4 H, m), 7.54 (1 H, bs), 7.94 (1 H, s).)]

【0359】

Working Example 337

(Production of compound 337)

2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ol (0.179 g), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] [benzensurhuonamido] (0.44 g) and it melted the[torifeniruhosufin] (0.32 g) in toluene (10 ml), 40% diethyl azodicarboxylate tilt jp11 en solution (0.5 ml) after adding, 15 hours it agitated with room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1),N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) [benzensurhuonamido] (compound 337) (0.27 g) as colorless amorphous .

elemental analysis values C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O$\frac{3}{4}$S$\frac{3}{4}$ S doing	
Calcd. : C, 62.24 ;H, 4.84 ;N	10.75.
Calcd.:C, 62.24;H, 4.84;N	10.75 .
Found : C, 61.99 ;H, 4.75 ;N,	10.75.
Found:C, 61.99;H, 4.75;N,	10.75 .

H, s), 2.41(3H, s), 2.96(3H, s), 3.04-3.40(2H, m), 5.45(1H, t, J=6.2Hz), 6.58(1H, t, J=2.2Hz), 6.70-7.30(7H, m), 7.40-7.68(3H, m), 7.70-7.78(2H, m), 7.81(1H, s).

【0360】

実施例 338

(化合物 338 の製造)

2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.179g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(0.44g)及びトリフェニルホスフィン(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液(0.5ml)加えた後、室温で15時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)メタンスルホンアミド(化合物 338)(0.257g)を無色アモルファスとして得た。

H, s), 2.41 (3 H, s), 2.96 (3 H, s), 3.04 - 3.40 (2 H, m), 5.45 (1 H, t, J=6.2Hz), 6.58 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.70 - 7.30 (7 H, m), 7.40 - 7.68 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (2 H, m), 7.81 (1 H, s).

[0360]

Working Example 338

(Production of compound 338)

2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ol (0.179 g), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] methane sulfonamide (0.44 g) and it melted[torifeniruhosufin] (0.32 g) in toluene (10 ml), 40% diethyl azodicarboxylate tilt jp11 en solution (0.5 ml) after adding, 15 hours itagitated with room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii] (ethylacetate),N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) methane sulfonamide (compound 338) (0.257 g) as colorless amorphous .

元素分析値 C₂₂H₂₃ClN₄O₃S•0.25H₂O として Calcd. : C, 57.01 ;H, 5.11 ;N, 12.09.

As elemental analysis values C₂₂H₂₃ClN₄O$\frac{3}{4}$S$\frac{3}{4}$S*0.25H₂O Calcd.:C, 57.01;H, 5.11;N, 12.09.

Found : C, 56.98 ;H, 5.19 ;N, 12.11.

Found:C, 56.98;H, 5.19;N, 12.11.

3.02(3H, s), 3.02-3.40(2H, m), 5.45(1H, t, J=6.4Hz), 6.78-7.03(5H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.22-7.35(2H, m), 8.24(1H, s).

【0361】

実施例 339

(化合物 339 の製造)

3.02 (3 H, s) 3.02 - 3.40 (2 H, m), 5.45 (1 H, t, J=6.4Hz), 6.78 - 7.03 (5 H, m), 7.07 - 7.15 (1 H, m), 7.22- 7.35 (2 H, m), 8.24 (1 H, s).

[0361]

Working Example 339

(Production of compound 339)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.326g)、2-(3-ニトロフェノキシ)フェニルアミン((0.53g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 24 時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.25g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2-メチル-N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 339)(0.078g)を黄色アモルファスとして得た。元素分析値 $C_{20}H_{19}N_5O_3 \cdot 0.15AcOEt \cdot 0.4H_2O$ として Calcd.: C, 62.19 ;H, 5.32 ;N, 17.60. Found: C, 62.47 ;H, 5.31 ;N, 17.35. 1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 1.80-2.20(2H, m), 2.47(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.89(1H, d, $J=7.2$ Hz), 4.50-4.62(1H, m), 5.46(1H, s), 6.36-6.58(3H, m), 7.15-7.40(2H, m), 7.49(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.83(1H, t, $J=2.2$ Hz), 7.88-7.96(1H, m), 8.13(1H, s.)

【0362】

実施例 340

(化合物 340 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、2-(2-ニトロフェニル)スルファニルフェニルアミン((0.60g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 38 時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2-メチル-N-{2-[2-ニトロフェニル]スルファニル}フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 340)(0.017g)を無色アモルファスとして得た。

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.326 g), 2 - (3 -nitro phenoxy) phenyl amine (0.53 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.25 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.36 g), 1 hour it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuomatogurafii](ethylacetate), 2 -methyl -N- [3 - (3 -nitro phenoxy) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 339) (0.078 g) as yellow amorphous . As elemental analysis values $C_{20}H_{19}N_5O_3 \cdot 0.15AcOEt \cdot 0.4H_2O$ Calcd.: C, 62.19;H, 5.32;N, 17.60. Found: C, 62.47;H, 5.31 ;N, 17.35. 1H -nmr (200 MHz , $CDCl_3$) δ 1.80 - 2.20 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.30 - 3.60 (2 H, m), 3.89(1 H, d, $J=7.2$ Hz), 4.50 - 4.62 (1 H, m), 5.46 (1 H, s), 6.36 - 6.58 (3 H, m), 7.15 - 7.40 (2 H, m), 7.49 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.83 (1 H, t, $J=2.2$ Hz), 7.88 - 7.96 (1 H, m), 8.13 (1 H, s).)

【0362】

Working Example 340

(Production of compound 340)

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.258 g), 2 - (2 -nitrophenyl sulfanyl) phenyl amine (0.60 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 38hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml) and including acetic acid (0.25 g), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuomatogurafii](ethylacetate), 2 -methyl -N- it acquired { 2 - [2 -nitrophenyl] sulfanyl } phenyl) -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 340) (0.017 g) as colorless amorphous .

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.85-2.20(2H, m), 2.42(3H, s), 3.20-3.50(2H, m), 4.55-4.70(1H, m), 4.93(1H, d, J=8.0Hz), 5.34(1H, s), 6.70-7.00(3H, m), 7.18-7.60(4H, m), 7.86(1H, s), 8.26(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz).

【0363】

実施例 341

(化合物 341 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.326g)、2-(2-ニトロフェノキシ)フェニルアミン(0.50g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2-メチル-N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 341)(0.064g)を黄色アモルファスとして得た。

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); δ 1.85 - 2.20 (2 H, m), 2.42 (3 H, s), 3.20 - 3.50 (2 H, m), 4.55 - 4.70 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, J=8.0Hz), 5.34 (1 H, s), 6.70 - 7.00 (3 H, m), 7.18 - 7.60 (4 H, m), 7.86 (1 H, s), 8.26 (1 H, dd, J=1.8, 8.0Hz).

【0363】

Working Example 341

(Production of compound 341)

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.326 g), 2 - (2 -nitro phenoxy) phenyl amine (0.50 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.25 g), 3 hours it agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukumatogurafii] (ethylacetate), 2-methyl -N- [3 - (2 -nitro phenoxy) phenyl] - 5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 341) (0.064 g) as yellow amorphous.

元素分析値 C₂₀H₁₉N₅O₃・0.15AcOEt・0.4H₂O として Calcd.: C, 62.19 ;H, 5.32 ;N, 17.60.

As elemental analysis values C₂₀H₁₉N₅O₃・0.15AcOEt・0.4H₂O Calcd.:C, 62.19;H, 5.32;N, 17.60.

Found : C, 62.12 ;H, 5.55 ;N, 17.59.

Found:C, 62.12;H, 5.55;N, 17.59.

H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.89(1H, d, J=7.0Hz), 4.50-4.62(1H, m), 5.55(1H, s), 6.35-6.55(3H, m), 7.02-7.24(3H, m), 7.44-7.60(1H, m), 7.94(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 8.12(1H, s).

【0364】

実施例 342

(化合物 342 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジ

H, s), 3.30-3.60 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.50 - 4.62 (1 H, m), 5.55 (1 H, s), 6.35 - 6.55 (3 H, m), 7.02 - 7.24 (3 H, m), 7.44 - 7.60 (1 H, m), 7.94 (1 H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 8.12 (1 H, s).

【0364】

Working Example 342

(Production of compound 342)

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.258 g), 3 - [4 - (3 -chlorophenyl) piperazine -1-

ン-1-スルホニル]フェニルアミン(0.556g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=19:1)で精製して、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物342)(0.036g)を無色アモルファスとして得た。元素分析値 $C_{24}H_{27}ClN_6O_2S$ として Calcd.: C, 57.25; H, 5.50; N, 16.69. Found: C, 57.06; H, 5.62; N, 16.56. 1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.85-2.20(2H, m), 2.47(3H, s), 3.00-3.55(10H, m), 4.10(1H, d, J=7.0Hz), 4.56-4.72(1H, m), 5.46(1H, s), 6.65-6.92(4H, m), 7.00-7.20(3H, m), 7.36(1H, t, J=8.0Hz), 8.11(1H, s).

【0365】

実施例 343

(化合物 343 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシフェニルアミン((0.54g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に38時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-{3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]フェニル}アミン(化合物343)(0.06g)を無色アモルファスとして得た。 1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.85-2.25(2H, m), 2.

sulfonyl] phenyl amine (0.556 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml) and including acetic acid (0.25 g), 1 hour it agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, to concentrate, refining residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =19:1), N-(3-{[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl] sulfonyl} -2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 342) (0.036 g) as colorless amorphous. As elemental analysis values $C_{24}H_{27}ClN_6O_2S$ Calcd.: C, 57.25; H, 5.50; N, 16.69. Found: C, 57.06; H, 5.62; N, 16.56. 1H -nmr (200 MHz, $CDCl_3$); δ 1.85 - 2.20 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.00 - 3.55 (10 H, m), 4.10 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.56 - 4.72 (1 H, m), 5.46 (1 H, s), 6.65 - 6.92 (4 H, m), 7.00 - 7.20 (3 H, m), 7.36 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.11 (1 H, s).

【0365】

Working Example 343

(Production of compound 343)

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.258 g), (4-phenyl -1, 3- thiazole -2- yl) oxy phenyl amine (0.54 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 38 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.25 g), 3 hours it agitated with room temperature. It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate. Under vacuum, it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), N-(2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- it acquired {3 - [(4-phenyl -1, 3- thiazole -2- yl) oxy] phenyl} amine (compound 343) (0.06 g) as colorless amorphous. 1H -nmr (200 MHz,

47(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.95(1H, d, J=7.4Hz), 4.52-4.65(1H, m), 5.52(1H, s), 6.52-6.78(3H, m), 7.00(1H, s), 7.20-7.50(4H, m), 7.79-7.86(2H, m), 8.14(1H, s).)

【0366】

実施例 344

(化合物 344 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、3-(3-アミノフェノキシ)ベンズアミド((0.50g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に38時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、3-{3-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノキシ}ベンズアミド(化合物 344)(0.053g)を無色アモルファスとして得た。¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.85-2.20(2H, m), 2.46(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.82(1H, d, J=7.8Hz), 4.46-4.62(1H, m), 5.36(1H, s), 6.34-6.52(3H, m), 7.10-7.60(7H, m), 8.11(1H, s).)

【0367】

実施例 345

(化合物 345 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、N-[3-(3-アミノフェノキシ)フェニル]アセタミド(0.70g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.32g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

CDCl₃; de 1.85 - 2.25 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.30 - 3.60 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, J=7.4Hz), 4.52 - 4.65 (1 H, m), 5.52 (1 H, s), 6.52 - 6.78 (3 H, m), 7.00 (1 H, s), 7.20 - 7.50 (4 H, m), 7.79 - 7.86 (2 H, m), 8.14 (1 H, s).)

【0366】

Working Example 344

(Production of compound 344)

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.258 g), 3 - (3 -aminophenoxy) benzamide (0.50 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 38hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.25 g), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =10:1), 3 - it acquired { 3 - [(2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amino] phenoxy } benzamide (compound 344) (0.053 g) as colorless amorphous . ¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃); de 1.85 - 2.20 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.30 - 3.60 (2 H, m), 3.82 (1 H, d, J=7.8Hz), 4.46 -4.62 (1 H, m), 5.36 (1 H, s), 6.34 - 6.52 (3 H, m), 7.10 - 7.60 (7 H, m), 8.11 (1 H, s).)

【0367】

Working Example 345

(Production of compound 345)

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.258 g), N- [3 - (3 -aminophenoxy) phenyl] acetamide (0.70 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.32 g), 1 hour it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(3-{3-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリジン-5-イル)アミノ]フェノキシ}フェニル)アセタミド(化合物 345)(0.054g)を無色アモルファスとして得た。¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.90-2.20(2H, m), 2.13(3H, s), 2.44(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.90(1H, d, J=7.4Hz), 4.45-4.60(1H, m), 5.88(1H, s), 6.30-6.50(3H, m), 6.70-6.81(1H, m), 7.05-7.40(4H, m), 8.02(1H, s), 8.07(1H, s).}}

【0368】

実施例 346

(化合物 346 の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.3g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に16時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-{2-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]フェニル}アミン(化合物 346)(0.078g)を黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.86-2.20(2H, m), 2.46(3H, s), 3.20-3.50(2H, m), 4.60-4.75(1H, m), 4.93(1H, d, J=7.2Hz), 5.44(1H, s), 6.77(1H, d, J=4.4Hz), 6.81(1H, dt, J=1.2, 8.0

Under vacuum, to concentrate, refining residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), N- (3 - {3 - [It acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amino) phenoxy) phenyl) acetamide (compound 345) (0.054 g) as colorless amorphous . ¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;de 1.90 - 2.20 (2 H, m) , 2.13 (3 H, s) , 2.44 (3 H, s) , 3.30 - 3.60 (2 H, m) , 3.90 (1 H, d, J=7.4Hz) , 4.45 - 4.60 (1 H, m) , 5.88 (1 H, s) , 6.30 - 6.50 (3 H, m) , 6.70 - 6.81 (1 H, m) , 7.05 - 7.40 (4 H, m) , 8.02 (1 H, s) , 8.07 (1 H, s) . } }

【0368】

Working Example 346

(Production of compound 346)

8 -acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.205 g) , 2 - (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl) phenyl amine (0.3 g) and in p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.02 g) 16hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml) .

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.18 g) , 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:2) .

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml) , 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml) .

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate) , N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- it acquired {2 - [(5 -nitro -2- thienyl) sulfanyl] phenyl } amine (compound 346) (0.078 g) as yellow amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;de 1.86 - 2.20 (2 H, m) , 2.46 (3 H, s) , 3.20 - 3.50 (2 H, m) , 4.60 - 4.75 (1 H, m) , 4.93 (1 H, d, J=7.2Hz) , 5.44 (1 H, s) , 6.77 (1 H, d, J=4.4Hz) , 6.81 (1 H, dt, J=1.2, 8.0Hz) , 6.90 (1

Hz), 6.90(1H, d, J=8.0Hz), 7.43(1H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 7.54(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.71(1H, d, J=4.4Hz), 8.02(1H, s).

【0369】

実施例 347

(化合物 347 の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、3-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.3g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で5時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間撹拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-{3-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]フェニル}アミン(化合物 347)(0.072g)を黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.80-2.20(2H, m), 2.47(3H, s), 3.40-3.55(2H, m), 3.92(1H, d, J=6.8Hz), 4.50-4.65(1H,), 5.44(1H, s), 6.65-6.92(3H, m), 6.98(1H, d, J=4.4Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, d, J=4.4Hz), 8.11(1H, s).

【0370】

実施例 348

(化合物 348 の製造)

H, d, J=8.0Hz), 7.43 (1 H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 7.54 (1 H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.71(1 H, d, J=4.4Hz), 8.02 (1 H, s).

【0369】

Working Example 347

(Production of compound 347)

8 -acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.205 g), 3 - (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl) phenyl amine (0.3 g) and in p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.02 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.18 g), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:2).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii](ethylacetate), N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- it acquired {3 - [(5 -nitro -2- thienyl) sulfanyl] phenyl } amine (compound 347) (0.072 g) as yellow amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃); δ 1.80 - 2.20 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.40 - 3.55 (2 H, m), 3.92 (1 H, d, J=6.8Hz), 4.50 - 4.65 (1 H,), 5.44 (1 H, s), 6.65 - 6.92 (3 H, m), 6.98 (1 H, d, J=4.4Hz), 7.23 (1 H, t, J=7.6Hz), 7.78 (1 H, d, J=4.4Hz), 8.11 (1 H, s).

【0370】

Working Example 348

(Production of compound 348)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.15g)、3-(チオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.3g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に 24 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18 g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で 6 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に 1 時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、メチルアルコール-エーテルより結晶化して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(2-チエニル)スルファニル]フェニル]アミン(化合物 348)(0.124g)を無色結晶として得た。

mp151-152 deg C

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.82-2.20(2H,), 2.49(3H, s), 3.20-3.45(2H, m), 4.56-4.70(1H, m), 5.01(1H, d, J=7.0Hz), 5.42(1H, s), 6.65-6.80(2H, m), 6.86-7.05(2H, m), 7.20-7.32(2H, m), 7.53(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 8.04(1H, s).

【0371】

実施例 349

(化合物 349 の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.3g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に 16 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18 g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウ

8 -acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.15 g), 3 - (thiophene -2- yl sulfanyl) phenyl amine (0.3 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.18 g), 6 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:2).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii](ethylacetate), crystallization did from methyl alcohol -ether , N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N- it acquired the[2 - (2 -thienyl) sulfanyl] phenyl]amine (compound 348) (0.124 g) as colorless crystal .

mp151-152deg C

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) δ 1.82 - 2.20 (2 H,), 2.49 (3 H, s), 3.20 - 3.45 (2 H, m), 4.56 - 4.70 (1 H, m), 5.01 (1 H, d, J=7.0Hz), 5.42 (1 H, s), 6.65 - 6.80 (2 H, m), 6.86 - 7.05 (2 H, m), 7.20 - 7.32 (2 H, m), 7.53(1 H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 8.04 (1 H, s).

[0371]

Working Example 349

(Production of compound 349)

8 -acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.205 g), 2 - (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl) phenyl amine (0.3 g) and in p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.02 g) 16hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including

ム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量を80%エチルアルコール(25ml)に溶解、塩化カルシウム(0.12g)及び鉄粉(0.3g)を加え、8時間加熱還流した。

不溶物をろ去、ろ液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

残渣にピリジン(2ml)及び無水酢酸(0.5ml)を加え、室温下に16時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=8:1)で精製した。全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製して、N-[5-{2-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル}スルファニル]-2-チエニル)アセタミド(化合物の製造)(0.023g)を黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.90-2.20(2H, m), 2.08(3H, s), 2.46(3H, s), 3.30-3.50(2H, m), 4.52-4.65(1H, m), 4.98(1H, d, J=7.0Hz), 5.96(1H, s), 6.31(1H, d, J=3.8Hz), 6.60-6.80(2H, m), 6.75(1H, d, J=3.8Hz), 7.15-7.30(1H, m), 7.45-7.55(1H, m), 7.93(1H, s), 9.55(1H, s).

[0372]

実施例 350

(化合物 350 の製造)

acetic acid (0.18 g), 5 hours it agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:2).

It melted total amount in 80% ethyl alcohol (25 ml), 8-hour heating and refluxing it did calcium chloride (0.12 g) and including iron decimeter (0.3 g).

insoluble matter it concentrated removal by filtration, filtrate, in residue sequential it washed organic layer with water and saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

pyridine (2 ml) and it acquired acetic anhydride (0.5 Including ml, 16 hours it agitated under room temperature. It concentrated reaction mixture, in residue, it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water. You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate. Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate ~ethylacetate: methanol =8:1). It melted total amount in methyl alcohol (5 ml), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml). It concentrated reaction mixture, it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate. Under vacuum, to concentrate, refining residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate: methanol =10:1), N-[5-{2-[(2-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amino] phenyl} sulfanyl]-2-thienyl) acetamide (Production of compound) (0.023 g) in residue as yellow amorphous.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); de 1.90 - 2.20 (2 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 3.30 - 3.50 (2 H, m), 4.52 - 4.65 (1 H, m), 4.98 (1 H, d, J=7.0Hz), 5.96 (1 H, s), 6.31 (1 H, d, J=3.8Hz), 6.60 - 6.80 (2 H, m), 6.75 (1 H, d, J=3.8Hz), 7.15 - 7.30 (1 H, m), 7.45 - 7.55 (1 H, m), 7.93 (1 H, s), 9.55 (1 H, s).

[0372]

Working Example 350

(Production of compound 350)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.19g)、3-クロロフェニルスルフェニルチエニルアミン(0.26g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に 16 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18 g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で 5 時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に 1 時間撹拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)ついで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、N-{5-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-2-チエニル}-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 350)(0.065g)を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.90-2.05(1H, m), 2.15-2.28(1H, m), 3.72(3H, s), 3.40-3.58(2H, m), 4.21(1H, d, J=6.8Hz), 4.40-4.50(1H, m), 5.39(1H, s), 6.09(1H, d, J=3.6Hz), 7.02(1H, d, J=3.6Hz), 7.02-7.20(4H, m), 8.17(1H, s).

【0373】

実施例 351

(化合物 351 の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、N-[2-(2-アミノフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(0.35g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に 16 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18

8 -acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.19 g), 3 -chlorophenyl sulfenyl thienyl amine (0.26 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g) 16 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.18 g), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:2).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate) next, refined the residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =10:1), N- {5 - [(3 -chlorophenyl) sulfanyl] - 2 -thienyl } - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 350) (0.065 g) as light brown amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) δ 1.90 - 2.05 (1 H, m), 2.15 - 2.28 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.40 - 3.58 (2 H, m), 4.21 (1 H, d, J=6.8Hz), 4.40 - 4.50 (1 H, m), 5.39 (1 H, s), 6.09 (1 H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1 H, d, J=3.6Hz), 7.02 - 7.20 (4 H, m), 8.17 (1 H, s).

【0373】

Working Example 351

(Production of compound 351)

8 -acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.205 g), N- [2 - (2 -amino phenyl sulfanyl) phenyl] acetamide (0.35 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g) 16hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g)

g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[2-{2-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル}スルファニル]フェニル]アセタミド(化合物351)(0.206g)を黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.65-2.10(2H, m), 2.09(3H, s), 2.47(3H, s), 2.95-3.40(2H, m), 4.54-4.75(2H, m), 5.41(1H, s), 6.70-6.88(2H, m), 6.90-7.45(5H, m), 7.68(1H, s), 7.98(1H, s), 8.08(1H, d, J=8.4Hz).

【0374】

実施例 352

(化合物 352 の製造)

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.165g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(0.36g)及びトリフェニルホスフィン(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液(0.5ml)を加えた後、室温で15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)メタンスルホンアミド(化合物352)(0.165g)を無色結晶として得た。

to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.18 g), 5 hours it agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml).

It concentrated reaction mixture, it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), it acquired N- [2 - [{ 2 - [(2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amino] phenyl } sulfanyl] phenyl] acetamide (compound 351) (0.206 g) as yellow amorphous.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃) δ 1.65 - 2.10 (2 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.47 (3 H, s), 2.95 - 3.40 (2 H, m), 4.54 - 4.75 (2 H, m), 5.41 (1 H, s), 6.70 - 6.88 (2 H, m), 6.90 - 7.45 (5 H, m), 7.68 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, J=8.4Hz).

【0374】

Working Example 352

(Production of compound 352)

2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ol (0.165 g), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] methane sulfonamide (0.36 g) and it melted [torifeniruhosufin] (0.32 g) in toluene (10 ml), 40% diethyl azodicarboxylate in toluene solution (0.5 ml) after adding, 15 hours it agitated with room temperature.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =10:1), crystallization did from ethylacetate -ether, N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) methane sulfonamide (compound 352) (0.165 g) as colorless crystal.

mp148-149°C	
mp148-149*	
元素分析値 C ₂₁ H ₂₁ CIN ₄ O ₃ S として	
elemental analysis values C ₂₁ H ₂₁ CIN ₄ O<SB>3</SB> S doing	
Calcd. : C, 56.69 ;H, 4.76 ;N	12.59.
Calcd.:C, 56.69;H, 4.76;N	12.59 .
Found : C, 56.80 ;H, 4.82 ;N,	12.64.
Found:C, 56.80;H, 4.82;N,	12.64 .

H, s), 3.04(3H, s), 3.05-3.50(2H, m), 5.22(1 H, brs), 5.50(1H, t, J=6.4Hz), 6.78-7.04(5H, m), 7.06-7.18(1H, m), 7.25(1H, d, J=7.2Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz), 8.36(1H, s).

【0375】

実施例 353

(化合物 353 の製造)

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.165g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(0.44g)及びトリフェニルホスフィン(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液(0.5ml)を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=20:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物 353)(0.286 g)を無色結晶として得た。

H, s), 3.04 (3 H, s), 3.05 - 3.50 (2 H, m), 5.22 (1 H, brs), 5.50 (1 H, t, J=6.4Hz), 6.78 - 7.04 (5 H, m), 7.06 - 7.18 (1 H, m), 7.25 (1 H, d, J=7.2Hz), 7.33 (1 H, d, J=8.2Hz), 8.36 (1 H, s).

【0375】

Working Example 353

(Production of compound 353)

2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ol (0.165 g), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] [benzensuruho namido] (0.44 g) and it melted [torifeniruhosufin] (0.32 g) in toluene (10 ml), 40% diethyl azodicarboxylate tilt jp11 en solution (0.5 ml) after adding, 15 hours it agitated with room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =20:1),crystallization did from ethylacetate -ether , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) [benzensuruho namido] (compound 353) (0.286 g) as colorless crystal .

mp163-164°C	
mp163-164*	
元素分析値 C ₂₆ H ₂₃ CIN ₄ O ₃ S として	
elemental analysis values C ₂₆ H ₂₃ CIN ₄ O<SB>3</SB> S doing	

Calcd. : C, 61.59 ;H, 4.57 ;N	11.05.
Calcd.:C, 61.59;H, 4.57;N	11.05 .
Found : C, 61.83 ;H, 4.66 ;N,	11.23.
Found:C, 61.83;H, 4.66;N,	11.23 .

H, s), 3.10-3.50(2H, m), 5.14(1H, s), 5.51(1H, t, J=6.2Hz), 6.59(1H, t, J=2.2Hz), 6.70-7.32(7H,m), 7.40-7.70(3H, m), 7.72-7.80(2H, m), 7.94(1H, s).

【0376】

実施例 354

(化合物 354 の製造)

2-メチル-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.23g)をトルエン(6ml)に溶解、プロピオン酸無水物(0.2g)を加え、16 時間加熱還流した。

酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、無色粉末を得た。

全量をメチルアルコール(6ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に 1 時間撹拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド(化合物 354)(0.181g)を無色結晶として得た。

mp151-152 deg C

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.10(3H, t, J=7.4Hz), 1.70-2.05(2H, m), 2.12(1H, q, J=7.4Hz), 2.14(1H, q, J=7.4Hz), 2.43(3H, s), 3.08-3.26(1H, m), 3.35-3.50(1H, m), 5.25(1H, s), 5.90-6.06(1H, m), 6.65-7.40(8H, m), 8.07(1H, s).

【0377】

実施例 355

H, s), 3.10-3.50 (2 H, m), 5.14 (1 H, s), 5.51 (1 H, t, J=6.2Hz), 6.59 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.70 - 7.32 (7 H, m), 7.40 - 7.70 (3 H, m), 7.72 - 7.80 (2 H, m), 7.94 (1 H, s).

【0376】

Working Example 354

(Production of compound 354)

2-methyl -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (0.23 g) in the toluene (6 ml), 16 hour heating and refluxing it did including propanoic acid anhydride (0.2 g).

You washed extraction and organic layer with saturated saline including the ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =4 : 1),acquired colorless powder .

It melted total amount in methyl alcohol (6 ml), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate),crystallization did from ethylacetate -hexane , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) propane amide (compound 354) (0.181 g) as colorless crystal .

mp151-152deg C

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) δ 1.10 (3 H, t, J=7.4Hz), 1.70 - 2.05 (2 H, m), 2.12 (1 H, q, J=7.4Hz), 2.14 H, q, J=7.4Hz), 2.43 (3 H, s), 3.08 -3.26 (1 H, m), 3.35 - 3.50 (1 H, m), 5.25 (1 H, s), 5.90 - 6.06 (1 H, m), 6.65 - 7.40 (8 H, m), 8.07(1 H, s).

【0377】

Working Example 355

(化合物 355 の製造)

2-メチル-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.2g)をトルエン(10ml)に溶解、トリエチルアミン(0.15ml)及びエチルイソシアネート(0.18ml)を加え 70 deg C で 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製、エーテル:酢酸エチル=1:1 より結晶化して、5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-N-エチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-カルボキサミド(化合物 355)(0.098g)を無色結晶として得た。

(Production of compound 355)

2 -methyl -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (0.2 g) in the toluene (10 ml), 2 hours it agitated with 70 deg C triethylamine (0.15 ml) and including ethyl isocyanate (0.18 ml).

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1), crystallization did from ether :ethylacetate =1:1, 5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] -N- ethyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H)-carboxamide it acquired (compound 355) (0.098 g) as colorless crystal .

mp112-113°C	
mp112- 113*	
元素分析値 C ₂₃ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ として	
elemental analysis values C ₂₃ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ doing	
Calcd. : C, 63.08 ;H, 5.52 ;N	15.99.
Calcd.:C, 63.08;H, 5.52;N	15.99 .
Found : C, 63.00 ;H, 5.82 ;N,	16.08.
Found:C, 63.00;H, 5.82;N,	16.08 .

0-2.20(2H, m), 2.60(3H, s), 3.41(1H, q, J=7.4 Hz), 3.43(1H, q, J=7.4Hz), 3.75-3.96(2H, m), 4.10-4.30(1H, m), 4.52-4.68(1H, m), 6.30-6.50(3H, m), 6.82-7.32(5H, m), 8.43(1H, s), 10.45(1H, t-like).

0 - 2.20 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.41 (1 H, q, J=7.4Hz), 3.43 (1 H, q, J=7.4Hz), 3.75 - 3.96 (2 H, m), 4.10 - 4.30(1 H, m), 4.52 - 4.68 (1 H, m), 6.30 - 6.50 (3 H, m), 6.82 - 7.32 (5 H, m), 8.43 (1 H, s), 10.45 (1 H, t-like).

【0378】

実施例 356

(化合物 356 の製造)

tert-ブチル 4-[3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパノイル]-1-ピペラジンカルボキシレート(0.2g)を酢酸エチル(1ml)に溶解、室温下に 4N-塩酸/酢酸エチル(4ml)を加え 5 時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮乾固して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-オキソ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(化合物 35

【0378】

Working Example 356

(Production of compound 356)

t-butyl 4- [3 - (5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7, -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) propanoyl] - 1 -piperazine carboxylate it melted (0.2 g) in ethylacetate (1 ml), 5 hours it agitated under room temperature including 4 N- hydrochloric acid /ethylacetate (4 ml).

concentrated dry solid doing reaction mixture under vacuum , N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [3 -oxo -3- (1 -piperazinyl) propyl]- 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine trihydrochloride

6)(0.196g)を無色アモルファスとして得た。

(compound 356) (0.196 g) as colorless amorphous .

元素分析値 C₂₇H₃₁ClN₄O₂・3HCl・H₂O として Calcd. : C, 51.12 ;H, 5.72 ;N, 13.25.

As elemental analysis values C₂₇H₃₁ ClN₄O₂*3HCl *H₂O Calcd.:C, 51.12;H, 5.72;N, 13.25.

Found : C, 51.18 ;H, 5.79 ;N, 13.29.

Found:C, 51.18;H, 5.79;N, 13.29.

60(15H, m), 2.74(3H, s), 5.01(1H, brs), 6.77 (1, d, J=8.0Hz), 6.86-7.02(2H, m), 7.05-7.40(5 H, m), 8.55(1H, s), 9.99(2H, brs).

60 (15 H, m), 2.74 (3 H, s), 5.01 (1 H, brs), 6.77 (1, d, J=8.0Hz), 6.86 - 7.02 (2 H, m), 7.05 - 7.40 (5 H, m), 8.55(1 H, s), 9.99 (2 H, brs).

【0379】

実施例 357

(化合物 357 の製造)

tert-ブチル 4-[3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7,-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパノイル]-1-ピペラジンカルボキシレート(0.2g)をトルエン(8ml)に溶解、トリエチルアミン(0.15ml)及びエチルイソシアネート(0.052ml)を加え 80 deg C で 16 時間攪拌した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、得られた全量をトルエン(2ml)及びトリフルオロ酢酸(1ml)に溶解、室温下に 1 時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N'-エチル-N-{2-メチル-8-[3-オキソ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}ウレア(化合物 357)(0.049g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.06(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-2.05(2H, m), 2.43(3H, s), 2.45-3.95(8H, m), 4.20(1H,t, J=5.5Hz), 5.72-5.86(1H, m), 6.76(1H,t, J=2.0Hz), 6.80-7.00(4H, m), 7.10-7.40(3H, m), 8.05(1H, s).

【0380】

実施例 358

(化合物 358 の製造)

4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.0g)、3-クロロフェノキシアニリン(0.82g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(30ml)を加

【0379】

Working Example 357

(Production of compound 357)

t-butyl 4-[3-(5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7,-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) propanoyl] -1 -piperazine carboxylate it melted (0.2 g) in toluene (8 ml), 16 hours itagitated with 80 deg C triethylamine (0.15 ml) and including ethyl isocyanate (0.052 ml).

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate) itrefines and toluene (2 ml) and it melted total amount which acquires the residue in trifluoroacetic acid (1 ml), 1 hour agitated under room temperature .

reaction mixture under vacuum refining concentration and residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] -N'-ethyl -N- it acquired {2-methyl -8-[3-oxo -3-(1-piperazinyl) propyl] -5,6,7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl } urea (compound 357) (0.049 g) as colorless amorphous .

¹ H-nmr (200 MHz , CDCl₃) δ 1.06 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.70 - 2.05 (2 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.45 - 3.95 (8 H, m), 4.20(1 H, t, J=5.5Hz), 5.72 - 5.86 (1 H, m), 6.76 (1 H, t, J=2.0Hz), 6.80 - 7.00 (4 H, m), 7.10 - 7.40 (3 H, m), 8.05 (1 H, s).

【0380】

Working Example 358

(Production of compound 358)

4-[3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl) propanoyl] piperazine -1- carboxylic acid t-butyl ester (1.0 g), 3-chlorophenoxy aniline (0.82 g) and 19 hour heating and refluxing it made p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) under dehydration including

え、脱水下に 19 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(30ml)及び酢酸(0.45 g)を加え、氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.3g)を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、tert-ブチル 4-[3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパノイル]-1-ピペラジンカルボキシレート(化合物 358)(0.887g)を無色アモルファスとして得た。

toluene (30 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.3 g) to under ice cooling methyl alcohol (30 ml) and including acetic acid (0.45 g), 1 hour it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue , it extracted including the ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =10:1), t-butyl 4- [3 - (5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7, -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) propanoyl] - 1 -piperazine carboxylate it acquired (compound 358) (0.887 g) as colorless amorphous .

元素分析値 C₃₂H₃₉CIN₆O₄・H₂O として

elemental analysis values C₃₂H₃₉CIN₆O₄・H₂O doing

Calcd. : C, 61.48 ;H, 6.61 ;N, 13.44.

Calcd.:C, 61.48;H, 6.61;N, 13.44.

Found : C, 61.75 ;H, 6.65 ;N, 13.67.

Found:C, 61.75;H, 6.65;N, 13.67.

H, m), 2.46(3H, s), 2.74(2H, t, J=7.8Hz), 3.30-4.10(13H, m), 4.45-4.66(1H, m), 6.32-6.52(3H, m), 6.85-7.30(5H, m), 8.05(1H, s).

【0381】

実施例 359

(化合物 359 の製造)

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)プロパンアミド(0.57g)、3-クロロフェノキシアニリン(0.54g)及び p-トルエンスルホン酸(0.03 g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 23 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.3g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.3g)を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし

H, m), 2.46 (3 H, s), 2.74 (2 H, t, J=7.8Hz), 3.30 - 4.10 (13 H, m), 4.45 - 4.66 (1 H, m), 6.32 - 6.52 (3 H, m), 6.85 - 7.30 (5 H, m), 8.05 (1 H, s).

【0381】

Working Example 359

(Production of compound 359)

3 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl) -N- (2 -morpholine -4- yl -ethyl) propane amide (0.57 g), 3 -chlorophenoxy aniline (0.54 g) and in p-toluenesulfonic acid acid (0.03 g) 23hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.3 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.3 g), 15 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water

抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]プロパンアミド(化合物359)(0.331g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.80-2.20(2H, m), 2.36-2.52(4H, m), 2.49(3H, s), 2.59(2H, t, J=6.6Hz), 3.24-4.00(11H, m), 4.42-4.56(1H, m), 6.30-6.55(4H, m), 6.64-7.30(5H, m), 8.05(1H, s).

【0382】

実施例 360

(化合物 360 の製造)

1-[4-(2-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}エチル)ピペリジン-1-イル]エタノン(0.31 g)をトルエン(6ml)に溶解、トリエチルアミン(0.15 ml)及びエチルイソシアネート(0.1g)を加え 70 de g C で 5 時間撹拌した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して、N-{8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N'-エチルウレア(化合物 360)(0.215g)を無色結晶として得た。

including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii](ethylacetate) , 3 - (5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) -N- it acquired [2 - (4 -morpholino) ethyl] propane amide (compound 359) (0.331 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;δ 1.80 - 2.20 (2 H, m) , 2.36 - 2.52 (4 H, m) , 2.49 (3 H, s) , 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz) , 3.24 -4.00 (11 H, m) , 4.42 - 4.56 (1 H, m) , 6.30 - 6.55 (4 H, m) , 6.64 - 7.30 (5 H, m) , 8.05 (1 H, s) .

[0382]

Working Example 360

(Production of compound 360)

1 - It melted [4 - (2 - {5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) phenylamino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl } ethyl) piperidine -1- yl] ethanone (0.31 g) in toluene (6 ml) , 5 hours it agitatedwith 70 deg C triethylamine (0.15 ml) and including ethyl isocyanate (0.1 g) .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate) , crystallization did from ether , N- {8 - [2 - (4 -acetyl -1- piperazinyl) ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl } -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] -N'-ethyl urea it acquired (compound 360) (0.215 g) as colorless crystal .

mp156-157°C	
mp156- 157*	
元素分析値 C ₃₁ H ₃₈ ClN ₇ O ₃ として	
elemental analysis values C ₃₁ H ₃₈ ClN ₇ O ₃ ;SB>3</SB> ;doing	
Calcd. : C, 62.88 ;H, 6.47 ;N	16.56.
Calcd.:C, 62.88;H, 6.47;N	16.56 .
Found : C, 62.60 ;H, 6.65 ;N,	16.32.
Found:C, 62.60;H, 6.65;N,	16.32 .

H, s), 2.35-2.60(6H, m), 2.42(3H, s), 3.10-3.60(8H, m), 3.75-3.95(1H, m), 4.20(1H, t, J=5.7 Hz), 5.74-5.88(1H, m), 6.70-7.00(5H, m), 7.10-7.40(3H, m), 8.02 and 8.03(total 1H, each s).

【0383】

実施例 361

(化合物 361 の製造)

1-[4-(2-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}エチル)ピペラジン-1-イル]エタノン(0.16 g)及び無水コハク酸(0.1 g)をトルエン(5 ml)に溶解、30 時間加熱還流した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%濃アンモニア水含有メチルアルコール=10:1~4:1)で精製して、N-{8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-4-オキソ酪酸(化合物 361)(0.108 g)を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.75-2.10(2H, m), 2.08(3H, s), 2.20-2.80(6H, m), 2.41(3H, s), 3.20-3.60(6H, m), 3.70-4.05(6H, m), 5.75-5.95(1H, m), 6.70-7.40(8H, m), 8.15(1H, s).

【0384】

実施例 362

(化合物 362 の製造)

4-[3-[5[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]プロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.42 g)をテトラヒドロフラン(8 ml)に溶解、1M-ボラン-THF 溶液(9 ml)を滴下、5 時間加熱還流した。

ついで、65 deg C に保ち濃塩酸(0.9 ml)を滴下、45 分攪拌した。

反応液を冷却、飽和炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とした後、無水酢酸(0.2 ml)を加え室温下に 1 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-

H, s), 2.35-2.60 (6 H, m), 2.42 (3 H, s), 3.10 - 3.60 (8 H, m), 3.75 - 3.95 (1 H, m), 4.20 (1 H, t, J=5.7 Hz), 5.74 - 5.88 (1 H, m), 6.70 - 7.00 (5 H, m), 7.10 - 7.40 (3 H, m), 8.02 and 8.03 (total 1H, eachs).

【0383】

Working Example 361

(Production of compound 361)

1 - [4 - (2 - { 5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) phenylamino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl } ethyl) piperazine -1- yl] ethanone (0.16 g) and it melted succinic anhydride (0.1 g) in toluene (5 ml) , 30hour heating and refluxing did.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (dichloromethane :10%concentrated ammonia water content methyl alcohol =10:1~4 : 1) , N- { 8 - [2 - (4 -acetyl -1- piperazinyl) ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl } -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 4 -oxo butanoic acid it acquired (compound 361) (0.108 g) as the light brown amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;δ 1.75 - 2.10 (2 H, m) , 2.08 (3 H, s) , 2.20 - 2.80 (6 H, m) , 2.41 (3 H, s) , 3.20 - 3.60 (6 H, m) , 3.70 - 4.05 (6 H, m) , 5.75 - 5.95 (1 H, m) , 6.70 - 7.40 (8 H, m) , 8.15 (1 H, s) .

【0384】

Working Example 362

(Production of compound 362)

4 - It melted [3 - [5 [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] methane sulfonyl amino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl] propyl] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (0.42 g) in tetrahydrofuran (8 ml) , dripped 1 M-borane -THF solution (9 ml) , 5 hours heating and refluxing did.

Next, it maintained at 65 deg C and dripped concentrated hydrochloric acid (0.9 ml) , 45 minutesagitated.

It cooled reaction mixture , after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate * , 1 hour it agitated under room temperature including acetic anhydride (0.2 ml) .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii](ethylacetate) , N- { 8 -

{8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(化合物 362)(0.263g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.55-1.80(4H, m), 2.00-2.20(2H, m), 2.09(3H, s), 2.22-2.50(4H, m), 2.44(3H, s), 3.01(3H, s), 3.10-3.75(8H, m), 5.42(1H, t, J=6.0Hz), 6.75-7.40(8H, m), 8.23(1H, s).

[0385]

実施例 363

(化合物 363 の製造)

1-[4-(3-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}プロピル)ピペラジン-1-イル]エタノン(0.26g)をトルエン(6ml)に溶解、プロピオン酸無水物(0.2g)を加え、16 時間加熱還流した。

酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=4:1)で精製して、N-{8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]プロパンアミド(化合物 363)(0.21g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.10(3H, t, J=7.5Hz), 1.60-2.45(2H, m), 2.09(3H, s), 3.05-3.22(1H, m), 3.30-3.70(7H, m), 5.85-5.98(1H, m), 6.60-7.40(8H, m), 7.96(1H, s).

[0386]

実施例 364

(化合物 364 の製造)

1-[4-(3-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}プロピル)ピペラジン-1-イル]エタノン(0.26g)をトルエン(10ml)に溶解、グルタル酸無水物(0.2g)を加え、16 時間加熱還流した。

酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%濃アンモニア水含有メチルアルコール=10:1~4:1)で精製して、5-{8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン

[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl } -N- it acquired [3-(3-chlorophenoxy)phenyl]methane sulfonamide (compound 362) (0.263 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); de 1.55 - 1.80 (4 H, m), 2.00 - 2.20 (2 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.22 - 2.50 (4 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.01 (3 H, s), 3.10 - 3.75 (8 H, m), 5.42 (1 H, t, J=6.0Hz), 6.75 - 7.40 (8 H, m), 8.23 (1 H, s).

[0385]

Working Example 363

(Production of compound 363)

1 - It melted [4-(3-{5-[3-(3-chlorophenoxy)phenylamino]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl } propyl) piperazine -1-yl] ethanone (0.26 g) in toluene (6 ml), 16 hour heating and refluxing it didincludng propanoic acid anhydride (0.2 g).

You washed extraction and organic layer with saturated saline including the ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =4 : 1), N- {8-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl } -N- it acquired [3-(3-chlorophenoxy)phenyl]propane amide (compound 363) (0.21 g) as colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃); de 1.10 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.60 - 2.45 (2 H, m), 2.09 (3 H, s), 3.05 - 3.22 (1 H, m), 3.30 - 3.70 (7 H, m), 5.85 - 5.98 (1 H, m), 6.60 - 7.40 (8 H, m), 7.96 (1 H, s).

[0386]

Working Example 364

(Production of compound 364)

1 - It melted [4-(3-{5-[3-(3-chlorophenoxy)phenylamino]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl } propyl) piperazine -1-yl] ethanone (0.26 g) in toluene (10 ml), 16 hour heating and refluxing it didincludng glutaric acid anhydride (0.2 g).

You washed extraction and organic layer with saturated saline including the ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (dichloromethane :10%concentrated ammonia water content methyl alcohol =10:1~4 : 1), 5- {8-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido

-5-イル}-3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-5-オキソ吉草酸(化合物 364)(0.21g)を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.60-2.55(14H, m), 2.09(3H, s), 2.43(3H, s), 3.10-3.35(1H, m), 3.36-4.00(9H, m), 5.75-5.90(1H, m), 6.60-7.40(8H, m), 8.09(1H, s).

【0387】

実施例 365

(化合物 365 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]フェニルアミン((0.556g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=19:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化し

[2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl } - 3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 5 -oxo valeric acid it acquired (compound 364) (0.21 g) as light brown amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃);de 1.60 - 2.55 (14 H, m) , 2.09 (3 H, s) , 2.43 (3 H, s) , 3.10 - 3.35 (1 H, m) , 3.36 -4.00 (9 H, m) , 5.75 - 5.90 (1 H, m) , 6.60 - 7.40 (8 H, m) , 8.09 (1 H, s) .

[0387]

Working Example 365

(Production of compound 365)

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.258 g) , 3 - [4 - (3 -chlorophenyl) piperazine -1- sulfonyl] phenyl amine (0.556 g) and in p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.05 g) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml) . Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml) and including acetic acid (0.25 g) , 1 hour it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukurotomatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =19:1) , crystallization did from ethylacetate -ether , N- (3 - { [4 - (3 -chlorophenyl) - 1 -piperazinyl] sulfonyl } phenyl) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 365) (0.051 g) as colorless crystal . As mp237-239deg Elemental analysis values
C₂₄H₂₅ClN₆O₂S*0.25H₂O
Calcd.:C, 57.58;H, 5.11;N, 16.79.Found:C, 57.64;H, 5.09;N, 16.76.¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃+DMSO -d₆);de 2.04 (3 H, s) , 3.00 - 3.35 (8 H, m) , 4.67 (2 H, s) , 6.65 - 6.90(4 H, m) , 7.10 - 7.55 (6 H, m) , 7.58 (1 H, s) , 7.79 (1 H, d, J=5.8Hz) .)

て、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}フェニル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 365)(0.051g)を無色結晶として得た。mp237-239 deg C 元素分析値 $C_{24}H_{25}ClN_6O_2S \cdot 0.25H_2O$ として Calcd. : C, 57.58 ;H, 5.11 ;N, 16.79.Found : C, 57.64 ;H, 5.09 ;N, 16.76.¹H-NMR(200MHz, $CDCl_3$ +DMSO-d₆) δ 2.04(3H, s), 3.00-3.35(8H, m), 4.67(2H,s), 6.65-6.90(4H, m), 7.10-7.55(6H, m), 7.58(1H, s), 7.79(1H, d, J=5.8 Hz.)

【0388】

実施例 366

(化合物 366 の製造)

2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.18g)をトルエン(10ml)に溶解、3-フェノキシフェノール(0.21g)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.253g)及びトリブチルホスフィン(0.2ml)を加えた後、室温で3時間、更に100 deg C に加温、15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、2,8-ジメチル-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(化合物 366)(0.211g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.82-2.05(1H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.49(3H, s), 3.20(3H, s), 3.20-3.36(1H, m), 3.50-3.70(1H, m), 5.24(1H, t, J=3.5Hz), 6.60-6.76(3H, m), 7.00-7.40(6

【0388】

Working Example 366

(Production of compound 366)

2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ol (0.18 g) in toluene (10 ml) , 3 -phenoxy phenol (0.21 g) , 1, 1' - (azo di carbonyl) di piperidine (0.253 g) and after adding tributyl phosphine (0.2 ml) , 3 hours , furthermore it heated to 100 deg C with room temperature , 15 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1) , 2and 8 -dimethyl -5- (3 -phenoxy phenoxy) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine (compound 366) (0.211 g) as colorless oil .

¹H-nmr (200 MHz , $CDCl_3$) ; δ 1.82 - 2.05 (1 H, m) , 2.20 - 2.30 (1 H, m) , 2.49 (3 H, s) , 3.20 (3 H, s) , 3.20 - 3.36 (1 H, m) , 3.50 - 3.70 (1 H, m) , 5.24 (1 H, t, J=3.5Hz) , 6.60 - 6.76 (3 H, m) , 7.00 - 7.40 (6 H, m) ,

H, m), 7.93(1H, s).

【0389】

実施例 367

(化合物 367 の製造)

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.33g)をトルエン(20ml)に溶解、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.51g)及びトリブチルホスフィン(0.4ml)を加えた後、室温で1時間、更に 100 deg C に加温、15 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して、2-メチル-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(化合物 367)(0.48g)を無色結晶として得た。

7.93(1 H, s).

[0389]

Working Example 367

(Production of compound 367)

2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d] pyrimidine -5-ol (0.33 g) in toluene (20 ml) , 1, 1' - (azo di carbonyl) di piperidine (0.51 g) and after adding tributyl phosphine (0.4 ml) , 1 hour , furthermore it heated to 100 deg C with room temperature , 15 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate),crystallization did from ether , 2 -methyl -5- (3 -phenoxy phenoxy) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d] pyrimidine (compound 367) (0.48 g) as colorless crystal .

mp164-165°C	
mp164- 165*	
元素分析値 C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ として	
elemental analysis values C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ doing	
Calcd. : C, 72.05 ;H, 5.74 ;N	12.60.
Calcd.:C, 72.05;H, 5.74;N	12.60 .
Found : C, 71.85 ;H, 6.02 ;N,	12.58.
Found:C, 71.85;H, 6.02;N,	12.58 .

38(1H, m), 2.57(3H, s), 3.34-3.72(2H, m), 5.28(1H, t, J=3.3Hz), 5.51(1H, brs), 6.58-6.78(3 H, m), 7.00-7.40(6H, m), 8.03(1H, s).

【0390】

実施例 368

(化合物 368 の製造)

4-[3-(5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.405g)をトルエン(12ml)に溶解、3-フェノキシフェノール(0.21 g)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.253g)及びトリブチルホスフィン(0.2ml)を加えた後、室

38 (1 H, m) , 2.57 (3 H, s) , 3.34 - 3.72 (2 H, m) , 5.28 (1 H, t, J=3.3Hz) , 5.51 (1 H, brs) , 6.58 - 6.78 (3 H, m) , 7.00- 7.40 (6 H, m) , 8.03 (1 H, s) .

[0390]

Working Example 368

(Production of compound 368)

4 - It melted [3 - (5 -hydroxy -2- methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl) propyl] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (0.405 g) in toluene (12 ml) , 3 -phenoxy phenol (0.21 g) , 1, 1' - (azo di carbonyl) di piperidine (0.253 g) and after adding tributyl phosphine (0.2 ml) , 3 hours , furthermore it heated to 100 deg C with room

温で3時間、更に100 deg Cに加温、15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。

得られた全量をトルエン(2ml)及びトリフルオロ酢酸(2ml)に溶解、室温下に1時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、2-メチル-8-[3-オキシ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(化合物 368)(0.203g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.80-2.02(1H, m), 2.20-2.40(1H, m), 2.46(3H, s), 2.72(2H, t, J=7.4Hz), 2.80-2.92(4H, m), 3.35-4.05(8H, m), 5.23(1H, t, J=3.2Hz), 6.60-6.76(3H, m), 7.00-7.42(5H, m), 7.96(1H, s).

【0391】

実施例 369

(化合物 369 の製造)

2-メチル-8-[3-オキシ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.126g)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解、1M-ボラン-THF 溶液(5.4ml)を滴下、5時間加熱還流した。

ついで、65 deg Cに保ち濃塩酸(0.5ml)を滴下、30分攪拌した。

反応液を冷却、飽和炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とした後、無水酢酸(0.2ml)を加え室温下に2時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して、8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(化

temperature, 15 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate).

toluene (2 ml) and it melted total amount which it acquires in trifluoroacetic acid (2 ml), 1 hour agitated under room temperature.

reaction mixture under vacuum refining concentration and residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :methyl alcohol =10:1), 2-methyl-8-[3-oxo-3-(1-piperazinyl) propyl]-5-(3-phenoxy phenoxy)-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3-d] pyrimidine (compound 368) (0.203 g) as colorless amorphous.

¹H-nmr (200 MHz, CDCl₃) δ 1.80 - 2.02 (1 H, m), 2.20 - 2.40 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.72 (2 H, t, J=7.4Hz), 2.80 - 2.92 (4 H, m), 3.35 - 4.05 (8 H, m), 5.23 (1 H, t, J=3.2Hz), 6.60 - 6.76 (3 H, m), 7.00 - 7.42 (5 H, m), 7.96(1 H, s).

[0391]

Working Example 369

(Production of compound 369)

2-methyl-8-[3-oxo-3-(1-piperazinyl) propyl]-5-(3-phenoxy phenoxy)-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido it melted [2 and 3-d] pyrimidine) (0.126 g) in tetrahydrofuran (6 ml), dripped 1 M-borane-THF solution (5.4 ml), 5 hours heating and refluxing did.

Next, it maintained at 65 deg C and dripped concentrated hydrochloric acid (0.5 ml), 30 minutes agitated.

It cooled reaction mixture, after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate *, 2 hours it agitated under room temperature including acetic anhydride (0.2 ml).

It concentrated reaction mixture, in residue, it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), crystallization did from ether, 8-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl) propyl]-2-methyl-5-(3-phenoxy phenoxy)-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d]

化合物 369)(0.055g)を無色結晶として得た。

pyrimidine (compound 369) (0.055 g) as colorless crystal .

mp107-108°C	
mp107- 108*	
元素分析値 C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₃ として	
elemental analysis values C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₃ <SB>3</SB> doing	
Calcd. : C, 69.44 ;H, 7.03 ;N	13.96.
Calcd.:C, 69.44;H, 7.03;N	13.96 .
Found : C, 69.37 ;H, 7.08 ;N,	14.14.
Found:C, 69.37;H, 7.08;N,	14.14 .

H, s), 2.20-2.50(7H, m), 2.45(3H, s), 3.20-3.80(8H, m), 5.22(1H, t, J=3.2Hz), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.40(6H, m), 7.93(1H, s).

H, s), 2.20-2.50 (7 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.20 - 3.80 (8 H, m), 5.22 (1 H, t, J=3.2Hz), 6.60 - 6.80 (3 H, m), 7.00 - 7.40 (6 H, m), 7.93 (1 H, s).

【0392】

[0392]

実施例 370

Working Example 370

(化合物 370 の製造)

(Production of compound 370)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、4-(3-アミノベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(0.491g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に40時間加熱還流した。

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.15 g), 4 - (3 -amino benzene sulfonyl) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (0.491 g) and in the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g) 40 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

ついで、メチルアルコール(10ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.1g)を加えた後、室温で3時間撹拌した。

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.1 g) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml) and including acetic acid (0.18 g), 3 hours it agitated with room temperature .

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate , extracted.

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、エチル 4-({3-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ}フェニル)スルホニル)-1-ピペラジンカルボキシレート(化合物 370)(0.138g)を無色アモルファスとして得た。

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane :ethylacetate =1:2), it acquired ethyl 4- ({3 - (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] - 5 H- [pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino } phenyl) sulfonyl) -1- piperazine carboxylate (compound 370) (0.138 g) as colorless amorphous .

元素分析値	C ₂₇ H ₃₁ CIN ₄ O ₄ S・0.5H ₂ O として
-------	---

elemental analysis values	C27H31 CIN4O4S*0.5H2O doing
Calcd. : C	58.74 ;H, 5.84 ;N, 10.15.
Calcd.:C	58.74 ; H, 5.84;N, 10.15.
Found : C,	59.02 ;H, 5.94 ;N, 10.26.
Found:C,	59.02 ; H, 5.94;N, 10.26.

0-2.25(4H, m), 2.50(3H, s), 2.80-3.00(4H, m), 3.14(3H, s), 3.20-3.38(1H, m), 3.40-3.60(4H, m), 3.60-3.80(1H, m), 4.10(2H, q, J=7.4Hz), 4.25(1H, d, J=6.6Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.62-6.80(2H, m), 7.01(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.32(1H, m), 7.98(1H, s).

【0393】

実施例 371

(化合物 371 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.956g)、4-(3-アミノベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.1g)にトルエン(50ml)を加え脱水下に 40 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(50ml)及び酢酸(0.9g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.0.9g)を加えた後、室温で 5 時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、ベンジル 4-({3-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ}フェニル)スルホニル)-1-ピペラジincarboxylate(化合物 371)(0.216g)を無色アモルファスとして得た。

0 - 2.25 (4 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.80 - 3.00 (4 H, m), 3.14 (3 H, s), 3.20 - 3.38 (1 H, m), 3.40 - 3.60 (4 H, m), 3.60 - 3.80 (1 H, m), 4.10 (2 H, q, J=7.4Hz), 4.25 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.60 - 4.80 (1 H, m), 6.62 - 6.80(2 H, m), 7.01 (1 H, d, J=8.2Hz), 7.20 - 7.32 (1 H, m), 7.98 (1 H, s).

[0393]

Working Example 371

(Production of compound 371)

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.956 g), 4 - (3 -amino benzene sulfonyl) piperazine -1- carboxylic acid benzyl ester (2 g) and in the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.1 g) 40 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (50 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.0.9 g) to under ice cooling methyl alcohol (50 ml) and including acetic acid (0.9 g), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatografii](hexane :ethylacetate =1:2), crystallization did from ethylacetate -ether , it acquired benzyl 4- ({3 - (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] - 5 H- [pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino } phenyl) sulfonyl) -1- piperazine carboxylate (compound 371) (0.216 g) as colorless amorphous .

元素分析値	C23H32N6O4S*0.75H2O として
elemental analysis values	C23H32N6O4S*0.75H2O doing

Calcd. : C	55.02 ;H, 6.72 ;N, 16.74.
Calcd.:C	55.02 ; H, 6.72;N, 16.74.
Found : C,	55.19 ;H, 6.77 ;N, 16.64.
Found:C,	55.19 ; H, 6.77;N, 16.64.

H, s), 2.80-3.05(4H, m), 3.14(3H, s), 3.20-3.40(1H, m), 3.42-3.80(5H, m), 4.24(1H, d, J=6.2Hz), 4.60-4.80(1H, m), 5.09(2H, s), 6.62-6.82(2H, m), 6.99(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.40(6H, m), 7.98(1H, s).

[0394]

実施例 372

(化合物 372 の製造)

N- {[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(0.3g)をメチルアルコール(50ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(0.15g)を加え、水素気流下、室温で16時間攪拌した。触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル)、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、2,9-ジメチル-N- {[3-[4-(フェニル-1-ピペラジニル)スルホニル]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 372)}(0.1g)を無色結晶として得た。mp178-180 deg C 元素分析値 $C_{26}H_{32}N_6O_2S$ として Calcd. : C, 63.39 ;H, 6.55 ;N, 17.06. Found : C, 63.15 ;H, 6.56 ;N, 16.86. 1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ 1.85-2.25(4H, m), 2.46(3H, s), 3.00-3.80(10H, m), 3.14(3H, s), 4.24(1H, d, J=6.6Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.65-6.96(6H, m), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.40(3H, m), 8.00(1H, s). }

[0395]

実施例 373

(化合物 373 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.382g)、1-(3-クロロフェニル)-4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン(0.72g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

[0394]

Working Example 372

(Production of compound 372)

N- {[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]sulfonyl-2,9-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[pyrimido][4 and 5-b]-azepine-5-amine it melted (0.3 g) in methyl alcohol (50 ml), under the hydrogen stream, 16 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water) (0.15 g). catalyst removal by filtration, filtrate dry solid was done under vacuum. With [shirikagerukaramukuromatogurafii] refining (ethylacetate), crystallization doing residue from ethylacetate-ether, 2 and 9-dimethyl-N- {[3-[4-(phenyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl]-6,7,8 and 9-tetrahydro-5H-[pyrimido][4 and 5-b]-azepine-5-amine it acquired (compound 372)}(0.1 g) as colorless crystal. As mp178-180deg Elemental analysis values C₂₆H₃₂N₆O₂S Calcd.:C, 63.39;H, 6.55;N, 17.06. Found:C, 63.15;H, 6.56;N, 16.86.¹H-nmr (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.85-2.25 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.00-3.80 (10 H, m), 3.14 (3 H, s), 4.24 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.60-4.80 (1 H, m), 6.65-6.96 (6 H, m), 7.07 (1 H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.40 (3 H, m), 8.00 (1 H, s). }

[0395]

Working Example 373

(Production of compound 373)

2 and 9-dimethyl-6,7,8,9-[tetrahidropirimido][4 and 5-b] azepine-5-on (0.382 g), 1-(3-chlorophenyl)-4-(3-nitrobenzene sulfonyl) piperazine (0.72 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36 g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}フェニル)-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 373)(0.51g)を無色結晶として得た。

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml) and including acetic acid (0.36 g), 3 hours it agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture, in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate, extracted.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), crystallization did from ethylacetate-ether, N-(3-{[4-(3-chlorophenyl)-1-piperaziny] sulfonyl} phenyl)-2 and 9-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[pirimido][4 and 5-b]-azepine-5-amine it acquired (compound 373) (0.51 g) as colorless crystal.

mp169-170°C

mp169-170*

元素分析値 C₂₆H₃₁ClN₆O₂S·H₂O として

elemental analysis values C₂₆H₃₁ClN₆O₂S·H₂O doing

Calcd.: C, 57.29; H, 6.10; N, 15.42.

Calcd.: C, 57.29; H, 6.10; N, 15.42.

Found: C, 57.30; H, 6.03; N, 15.38.

Found: C, 57.30; H, 6.03; N, 15.38.

H, s), 2.90-3.48(9H, m), 3.14(3H, s), 3.60-3.80(1H, m), 4.29(1H, d, J=6.4Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.65-6.90(5H, m), 7.00-7.36(3H, m), 7.98(1H, s).

H, s), 2.90-3.48 (9 H, m), 3.14 (3 H, s), 3.60 - 3.80 (1 H, m), 4.29 (1 H, d, J=6.4Hz), 4.60 - 4.80 (1 H, m), 6.65 - 6.90 (5 H, m), 7.00 - 7.36 (3 H, m), 7.98 (1 H, s).

【0396】

実施例 374

(化合物 374 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.191g)、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(0.275g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.03g)にトルエン(12ml)を加え、脱水下に14時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(12ml)及び酢酸(0.32 g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム

[0396]

Working Example 374

(Production of compound 374)

2 and 9-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido [4 and 5-b] azepine-5-on (0.191 g), 3-amino-N-[fenirubenzennsuruhonamido] (0.275 g) and 14 hour heating and refluxing it made p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.03 g) under dehydration including toluene (12 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.12 g) to under ice cooling methyl alcohol (12 ml) and including acetic acid (0.32 g), 1 hour it agitated with room

ム(0.12g)を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)して、3-[2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-イル]アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(化合物 374)(0.09g)を無色アモルファスとして得た。

temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, residue refining (hexane :ethylacetate =1:2) with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] , 3 - it acquired [2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] -azepine -5-yl] amino]-N- [fenirubenzensuruhonamido] (compound 374) (0.09 g) as colorless amorphous .

元素分析値 C₂₂H₂₅N₅O₂S•0.75H₂O として

elemental analysis values C₂₂H₂₅N₅O₂S•0.75H₂O doing

Calcd. : C, 60.46 ;H, 6.11 ;N, 16.02.

Calcd.:C, 60.46;H, 6.11;N, 16.02.

Found : C, 60.72 ;H, 6.11 ;N, 15.99.

Found:C, 60.72;H, 6.11;N, 15.99.

H, s), 3.00-3.80(10H, m), 3.14(3H, s), 4.24(1 H, d, J=6.6Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.65-6.96(5 H, m), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.40(3H, m), 8.00(1H, s).

H, s) , 3.00-3.80 (10 H, m) , 3.14 (3 H, s) , 4.24 (1 H, d, J=6.6Hz) , 4.60 - 4.80 (1 H, m) , 6.65 - 6.96 (5 H, m) , 7.07 (1 H, d, J=8.2Hz) , 7.20 - 7.40 (3 H, m) , 8.00 (1 H, s) .

【0397】

[0397]

実施例 375

Working Example 375

(化合物 375 の製造)

(Production of compound 375)

ベンジル 4-({3-[2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル]アミノ}フェニル)スルホニル)-1-ピペラジニカルボキシレート(0.257g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(0.15g)を加え、水素気流下、室温で 1 時間攪拌した。触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。残渣を酢酸エチル(20ml)に溶解、トリエチルアミン(0.2ml)を加えた後、塩化ベンゼンスルホニル(0.09ml)を加え 1 時間室温下に攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)して、2,9-ジメチル-N-(3-{[4-(フェニルスルホニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミ

It melted (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-[tetrahydro-pirimido] - 5 H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino }phenyl) sulfonyl) -1- piperazine carboxylate (0.257 g) in methyl alcohol (20 ml) , under hydrogen stream , 1 hour itagitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water) (0.15 g) . catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum . It melted residue in ethylacetate (20 ml) , after adding triethylamine (0.2 ml) , itagitated under 1 hour room temperature including benzenesulfonyl chloride jp11 (0.09 ml) . In reaction mixture it made alkalinity with saturated sodium bicarbonate * water including thewater, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, residue refining (ethylacetate :hexane =1:1) with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii] , 2 and 9 -dimethyl -N-(3 - {[4 - (phenyl sulfonyl) - 1 -piperazinyl] sulfonyl }

ド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 375)(0.178g)を無色アモルファスとして得た。

phenyl) - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] -azepine -5-amine it acquired(compound 375) (0.178 g) as colorless amorphous . 3 - benzyl 4-

元素分析値 C₂₆H₃₂N₆O₄S₂・0.4H₂O として

elemental analysis values C₂₆H₃₂N₆O₄S₂・0.4H₂O doing

Calcd. : C, 55.38 ;H, 5.86 ;N, 14.90.

Calcd.:C, 55.38;H, 5.86;N, 14.90.

Found : C, 55.37 ;H, 5.92 ;N, 15.00.

Found:C, 55.37;H, 5.92;N, 15.00.

H, s), 2.90-3.20(4H, m), 3.20-3.40(1H, m), 3.55-3.75(1H, m), 4.27(1H, d, J=6.2Hz), 4.60-4.75(1H, m), 6.65-6.80(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, t, J=8.0Hz), 7.50-7.80(5H, m), 8.00(1H, s).

H, s), 2.90-3.20 (4 H, m), 3.20 - 3.40 (1 H, m), 3.55 - 3.75 (1 H, m), 4.27 (1 H, d, J=6.2Hz), 4.60 - 4.75 (1 H, m), 6.65 - 6.80 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.50 - 7.80 (5 H, m), 8.00 (1 H, s).

【0398】

[0398]

実施例 376

Working Example 376

(化合物 376 の製造)

(Production of compound 376)

ベンジル 4-({3-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ}フェニル)スルホニル)-1-ピペラジンカルボキシレート(0.257g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(0.15g)を加え、水素気流下、室温で1時間攪拌した。

It melted benzyl 4- ({ 3 - (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydoropirimido] - 5 H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) amino } phenyl) sulfonyl) -1- piperazine carboxylate (0.257 g) in methyl alcohol (20 ml), under hydrogen stream , 1 hour it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water) (0.15 g).

残渣を酢酸エチル(20ml)に溶解、トリエチルアミン(0.2ml)を加えた後、塩化ベンゾイル(0.1g)を加え室温下に2時間攪拌した。

It melted residue in ethylacetate (20 ml), after adding triethylamine (0.2 ml), 2 hours it agitated under room temperature including benzoyl chloride (0.1 g).

反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

In reaction mixture it made alkalinity with saturated sodium bicarbonate * water including thewater, extracted.

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル~酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)して、N-{3-[4-(ベンゾイル-1-ピペラジニル)スルホニル]フェニル}-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 376)(0.134g)を無色アモルファスとして得た。

Under vacuum , it concentrated, residue refining (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =10:1) with [shirikagerukaramukuromatogurafii],N- { 3 - [4 - (benzoyl -1- piperazinyl) sulfonyl] phenyl } - 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] -azepine -5-amine it acquired (compound 376) (0.134 g) as colorless amorphous .

元素分析値 C₂₇H₃₂N₆O₃S・0.5H₂O として

elemental analysis values C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O\cdot3\cdotS\cdot0.5H ₂ O doing
Calcd. : C, 61.23 ;H, 6.28 ;N, 15.87.
Calcd.:C, 61.23;H, 6.28;N, 15.87.
Found : C, 61.33 ;H, 6.51 ;N, 15.62.
Found:C, 61.33;H, 6.51;N, 15.62.

H, s), 2.80-3.15(4H, m), 3.14(3H, s), 3.20-3.40(1H, m), 3.40-4.00(5H, m), 4.25(1H, d, J=6.4Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.68(1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 6.80(1H, t, J=8.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.2Hz), 7.28(1H, t, J=8.2Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.99(1H, s).

【0399】

実施例 377

(化合物 377 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.382g)、(3-モルホリン-4-スルホニル)フェニルアミン(0.505g)及び p-トルエンスルホン酸-水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 24 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で 3 時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル~酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)して、2,9-ジメチル-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 377)(0.5g)を淡黄色アモルファスとして得た。

H, s), 2.80-3.15 (4 H, m), 3.14 (3 H, s), 3.20 - 3.40 (1 H, m), 3.40 - 4.00 (5 H, m), 4.25 (1 H, d, J=6.4Hz), 4.60 - 4.80 (1 H, m), 6.68 (1 H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 6.80 (1 H, t, J=8.2Hz), 7.00 (1 H, d, J=8.2Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.2Hz), 7.30 - 7.50 (5 H, m), 7.99 (1 H, s).

【0399】

Working Example 377

(Production of compound 377)

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.382 g), (3 -morpholine -4- sulfonyl) phenyl amine (0.505 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g)24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml) and including acetic acid (0.36 g), 3 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, residue refining (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =10:1) with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2and 9 -dimethyl -N- [3 - (4 -morpholinyl sulfonyl) phenyl] - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H- [pyrimido] [4 and 5 -b] -azepine -5-amine it acquired (compound 377)(0.5 g) as pale yellow amorphous .

元素分析値 C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₃ S\cdot1.25H ₂ O として
elemental analysis values C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O\cdot3\cdotS\cdot1.25H ₂ O doing
Calcd. : C, 54.59 ;H, 6.76 ;N, 15.92.

Calcd.:C, 54.59;H, 6.76;N, 15.92.
Found : C, 54.60 ;H, 6.74 ;N, 16.11.
Found:C, 54.60;H, 6.74;N, 16.11.

H, s), 2.86(4H, t, J=4.7Hz), 3.14(3H, s), 3.20-3.38(1H, m), 3.54-3.80(5H, m), 4.28(1H, d, J=6.6Hz), 4.62-4.80(1H, m), 6.64-6.80(2H, m), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, t, J=8.0Hz), 7.98(1H, s).

【0400】

実施例 378

(化合物 378 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.191g)、1-(3-アミノベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.35g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(10ml)及び酢酸(0.16g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.10g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル)、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、エチル 1-({3-[(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-イル)アミノ]フェニル}スルホニル)-ピペリジンカルボキシレート(化合物 378)(0.13g)を無色結晶として得た。

H, s), 2.86 (4 H, t, J=4.7Hz), 3.14 (3 H, s), 3.20 - 3.38 (1 H, m), 3.54 - 3.80 (5 H, m), 4.28 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.62 - 4.80 (1 H, m), 6.64 - 6.80 (2 H, m), 7.03 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.98 (1 H, s).

【0400】

Working Example 378

(Production of compound 378)

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.191 g), 1 - (3 -amino benzene sulfonyl) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester (0.35 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g) 24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.10 g) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml) and including acetic acid (0.16 g), 1 hour it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, with [shirikagerukaramukuomatogurafii] refining (ethylacetate), crystallization did residue from ethylacetate -ether , ethyl 1- ({3 - [(2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pyrimido] [4 and 5 -b] -azepine -5-yl) amino] phenyl } sulfonyl) -piperidine carboxylate it acquired (compound 378)(0.13 g) as colorless crystal .

mp128-129°C

mp128- 129*

元素分析値 C₂₄H₃₃N₅O₄S·1.75H₂O としてelemental analysis values C₂₄H₃₃N₅O₄S*1.75H₂O doing

Calcd. : C, 55.53 ;H, 7.09 ;N, 13.49.

Calcd.:C, 55.53;H, 7.09;N, 13.49.

Found : C, 55.57 ;H, 7.09 ;N, 14.13.

Found:C, 55.57;H, 7.09;N, 14.13.

0-2.40(1H, m), 2.48(3H, s), 3.14(3H, s), 3.20-3.80(4H, m), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.27(1H, d, J=6.6Hz), 4.62-4.80(1H, m), 6.65-6.76(2H, m), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.32(1H, m), 7.95(1H, s).

【0401】

実施例 379

(化合物 379 の製造)

2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.51g)、4-クロロフェノキシフェニルアミン(0.66g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.57g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に 16 時間加熱還流した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサン:酢酸エチルより結晶化して、4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イルイデン)アニリン(0.42g)を無色結晶として得た。

本品(0.217g)をメチルアルコール(10ml)及び酢酸(0.1g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.07g)を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 379)(0.078g)を黄色アモルファスとして得た。

0 - 2.40 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.14 (3 H, s), 3.20 - 3.80 (4 H, m), 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz), 4.27 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.62-4.80 (1 H, m), 6.65 - 6.76 (2 H, m), 7.23 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.20 - 7.32 (1 H, m), 7.95 (1 H, s).

【0401】

Working Example 379

(Production of compound 379)

2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.51 g), 4 -chlorophenoxy phenyl amine (0.66 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.57 g) 16 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml).

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1),crystallization did from hexane -ethylacetate , 4 - (4 -chlorophenoxy) -N- it acquired (2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) aniline (0.42 g) as colorless crystal .

This item (0.217 g) after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.07 g) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml) and including acetic acid (0.1 g), 5 hours was agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate),N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 379) (0.078 g) as the yellow amorphous .

元素分析値 C₂₃H₂₅CIN₄O•0.25H₂O として

elemental analysis values C₂₃H₂₅ClN₄O*0.25H₂O doing

Calcd. : C, 66.82 ;H, 6.22 ;N, 13.55.

Calcd.:C, 66.82;H, 6.22;N, 13.55.

Found : C, 66.94 ;H, 6.15 ;N, 13.48.

Found:C, 66.94;H, 6.15;N, 13.48.

5-2.20(4H, m), 2.77(2H, q, J=8.0Hz), 3.13(3 H, s), 3.20-3.35(1H, m), 3.50-3.70(1H, m), 3.97(1H,d, J=6.6Hz), 4.55-4.70(1H, m), 6.17(1 H, t, J=2.2Hz), 6.30(2H, d, J=8.0Hz), 6.85(1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.95-7.25(4H, m), 8.09 (1H, s).

【0402】

実施例 380

(化合物 380 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.18g)をメチルアルコール(6ml)、酢酸(0.32g)及び 27%ホルマリン水溶液(0.2ml)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.12g)を加えた後、室温で 16 時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製、エーテルより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 380)(0.087g)を無色結晶として得た。

5 - 2.20 (4 H, m), 2.77 (2 H, q, J=8.0Hz), 3.13 (3 H, s), 3.20 - 3.35 (1 H, m), 3.50 - 3.70 (1 H, m), 3.97(1 H, d, J=6.6Hz), 4.55 - 4.70 (1 H, m), 6.17 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.30 (2 H, d, J=8.0Hz), 6.85 (1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.95 - 7.25 (4 H, m), 8.09(1 H, s).

[0402]

Working Example 380

(Production of compound 380)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (0.18 g) after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.12 g) to under ice cooling methyl alcohol (6 ml), acetic acid (0.32 g) and including 27% formalin aqueous solution (0.2 ml), 16hours was agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, with [shirikagerukaramukuromatogurafii] crystallization did residue from (hexane :ethylacetate =1:2) refining, and ether N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired[pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 380) (0.087 g) as colorless crystal .

mp142-143°C

mp142- 143*

元素分析値 C₂₄H₂₇ClN₄O として

elemental analysis values C₂₄H₂₇ClN₄O doing

Calcd. : C, 68.15 ;H, 6.43 ;N	13.25.
Calcd.:C, 68.15;H, 6.43;N	13.25 .
Found : C, 68.17 ;H, 6.72 ;N,	13.20.
Found:C, 68.17;H, 6.72;N,	13.20 .

2-2.30(4H, m), 2.74(3H, s), 2.77(2H, q, J=7.5 Hz), 3.00-3.25(1H, m), 3.16(3H, s), 3.62-3.84 (1H,m), 5.04(1H, d, J=7.4Hz), 6.75(2H, d, J=9.2Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.93(2H, d, J=9.2Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(1H, s).

【0403】

実施例 381

(化合物 381 の製造)

2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.41g)、3-クロロフェノキシアニリン(0.6g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に16時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.36 g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(酢酸エチル)精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 381)(0.281g)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 1.30(3H, t, J=8.0Hz), 1.85-2.20(4H, m), 2.77(2H, q, J=8.0Hz), 3.13(3H, s), 3.20-3.35(1H, m), 3.50-3.70(1H, m), 3.97(1H,d, J=6.6Hz), 4.55-4.70(1H, m), 6.17(1H, t, J=2.2Hz), 6.30(2H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.95-7.25(4H, m), 8.09(1H, s).

【0404】

実施例 382

2 - 2.30 (4 H, m), 2.74 (3 H, s), 2.77 (2 H, q, J=7.5Hz), 3.00 - 3.25 (1 H, m), 3.16 (3 H, s), 3.62 - 3.84(1 H, m), 5.04 (1 H, d, J=7.4Hz), 6.75 (2 H, d, J=9.2Hz), 6.86 (2 H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2 H, d, J=9.2Hz), 7.23 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.93 (1 H, s).

【0403】

Working Example 381

(Production of compound 381)

2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.41 g), 3 -chlorophenoxy aniline (0.6 g) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g) 16 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml) and including acetic acid (0.36 g), 3 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate * water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, (ethylacetate) refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (compound 381) (0.281 g) as the colorless amorphous .

¹H-nmr (200 MHz , CDCl₃) ;δ 1.30 (3 H, t, J=8.0Hz), 1.85 - 2.20 (4 H, m), 2.77 (2 H, q, J=8.0Hz), 3.13 (3 H, s), 3.20 - 3.35(1 H, m), 3.50 - 3.70 (1 H, m), 3.97 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.55 - 4.70 (1 H, m), 6.17 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.30 (2 H, d, J=8.0Hz), 6.85(1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.95 - 7.25 (4 H, m), 8.09 (1 H, s).

【0404】

Working Example 382

(化合物 382 の製造)

8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.0g)と 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.9g)のトルエン溶液(15ml)に p-トルエンスルホン酸一水和物(55mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをエタノール(15ml)に溶かし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.36g)と酢酸(0.34ml)を順に加え、室温で 80 分、60 deg C で 1 時間撹拌した。

濃縮し、残さにテトラヒドロフラン(15ml)と無水コハク酸(0.86g)を加えて 30 分加熱還流した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈した。

1N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 382)(1.1g)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.83-1.94(1H, m), 2.00-2.11(1H, m), 2.47(3H, s), 3.32-3.46(2H, m), 3.78(1H, d, J=6.6Hz), 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 4.47-4.50(1H, m), 4.78(1H, d, J=15.3Hz), 4.88(1H, d, J=15.3Hz), 6.31(1H, t, J=2.1Hz), 6.34-6.37(1H, m), 6.41-6.47(3H, m), 6.90(1H, ddd, J=0.9Hz, 2.4Hz, 8.4Hz), 7.00(1H, t, J=2.1Hz), 7.03-7.07(1H, m), 7.14(1H, t, J=7.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.1Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 7.95(1H, s).

【0405】

実施例 383

(化合物 383 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.5g)のトルエン溶液(20ml)に 2-(4-クロロフェニルチオ)アニリン(2.0g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(54mg)を加え、3.5 日間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチル

(Production of compound 382)

8 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - 2 - (methylthio) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on (1.0 g) with 3 -22 hour heating and refluxing it made toluene solution (15 ml) of (3 -chlorophenoxy) aniline (1.9 g) including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (55 mg) .

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in ethanol (15 m) , with room temperature 80minutes, 1 hour it agitated with 60 deg C sodium cyanoborohydride thorium (0.36 g) with acetic acid (0.34 ml) in addition to order.

It concentrated, 30 minute heating and refluxing it did in residue tetrahydrofuran (15 ml) withinincluding succinic anhydride (0.86 g) .

It concentrated, diluted with ethylacetate .

1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , water, with saturated saline you washed in order, dried with the magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :hexane =1:2) .

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 8 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - 2 - (methylthio) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 382) (1.1 g) as amorphous .

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz); δ 1.83 - 1.94 (1 H, m), 2.00 - 2.11 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.32 - 3.46 (2 H, m), 3.78 (1 H, d, J=6.6Hz), 3.80 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.47 - 4.50 (1 H, m), 4.78 (1 H, d, J=15.3Hz), 4.88 (1 H, d, J=15.3Hz), 6.31 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.34 - 6.37 (1 H, m), 6.41 - 6.47 (3 H, m), 6.90 (1 H, ddd, J=0.9Hz, 2.4Hz, 8.4Hz), 7.00 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.03 - 7.07 (1 H, m), 7.14 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.95 (1 H, s).

【0405】

Working Example 383

(Production of compound 383)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 3.5 day heating and refluxing it made toluene solution (20 ml) of (0.5 g) 2 - (4 -chlorophenyl thio) aniline (2.0 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (54 mg) .

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted

で抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮して残さに 5%水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(0.3g)を加え、60 deg C で 8 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをエーテル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-クロロフェニルチオ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 383)(150mg)を無色結晶として得た。

mp. 81-83 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.83-2.04(2H,m), 2.48(3H,s), 2.97-3.23(2H,m), 3.08(3H,s), 4.51-4.58(1H,m), 4.87(1H,d,J=6.9Hz), 6.76-6.85(2H,m), 6.89-6.96(2H,m), 7.11-7.18(2H,m), 7.31-7.39(1H,m), 7.50(1H,dd,J=1.8Hz,7.8Hz), 7.88(1H,s).

【0406】

実施例 384

(化合物 384 の製造)

8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.5g)のトルエン溶液(20ml)に 2-(4-クロロフェニル)チオアニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)を加え、8 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

得られたオイルに 5%水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、テトラヒドロフラン(10ml)と亜鉛粉末(1.2g)を加え、60 deg C で 9 時間攪拌した。

with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate) .

Concentrating, in residue 8 -hour it agitated with 60 deg C 5%sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (0.3 g) .

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, recrystallization doing residue from ether -hexane , N- [2 - (4 -chlorophenyl thio) phenyl]- 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 383) (150 mg) as colorless crystal .

mp.81-83deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);δ 1.83 - 2.04 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.97 - 3.23 (2 H, m), 3.08 (3 H, s), 4.51 - 4.58 (1 H, m), 4.87 (1 H, d, J=6.9Hz), 6.76 - 6.85 (2 H, m), 6.89 - 6.96 (2 H, m), 7.11 - 7.18 (2 H, m), 7.31 - 7.39 (1 H, m), 7.50 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.8Hz), 7.88 (1 H, s) .

【0406】

Working Example 384

(Production of compound 384)

8 - (4 -methoxy benzyl) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 8 -hour heating and refluxing it made toluene solution (20 ml) of (0.5 g) 2 - (4 -chlorophenyl) thio aniline (1.2 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg) .

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :hexane =1:2) .

In oyl which it acquires 9 hours it agitated with 60 deg C 5%sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml), tetrahydrofuran (10 ml) with including zinc powder (1.2 g) .

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して得られた結晶をエーテル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-クロロフェニルチオ)フェニル]-8-(4-メキシベンジル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 384)(0.4g)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.78-1.96(2H,m), 2.49(3H,s), 2.86-3.23(2H,m), 3.80(3H,s), 4.50-4.99(4H,m), 6.71-6.96(5H,m), 7.07-7.21(4H,m), 7.24-7.41(2H,m), 7.50(1H,dd,J=1.8,7.6Hz), 7.93(1H,s).

【0407】

実施例 385

(化合物 385 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.3g)のトルエン(20ml)、テトラヒドロフラン(5ml)溶液に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.2g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(35mg)を加え、19 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 5%水酸化ナトリウム水溶液(9ml)、テトラヒドロフラン(4.5ml)と亜鉛粉末(2g)を加え、60 deg C で 14 時間撹拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 385)(40mg)を無色結晶として得た。

mp. 185-186 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.85-2.21(2H,m), 2.46(3H,s), 3.42-3.52(2H,m), 3.78(1H,bs), 4.55

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, recrystallization doing crystal which it acquires from the ether -hexane , N- [2 - (4 -chlorophenyl thio) phenyl] - 8 - (4 -methoxy benzyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 384) (0.4 g) as amorphous .

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 1.78 - 1.96 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.86 - 3.23 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 4.50 -4.99 (4 H, m), 6.71 - 6.96 (5 H, m), 7.07 - 7.21 (4 H, m), 7.24 - 7.41 (2 H, m), 7.50 (1 H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.93(1 H, s).

[0407]

Working Example 385

(Production of compound 385)

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on toluene of (0.3 g) (20 ml) , 19 hour heating and refluxing it made tetrahydrofuran (5 ml) solution 4 - (4 -chlorophenoxy) aniline (1.2 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (35 mg) .

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 14 hours it agitated with 60 deg C 5%sodium hydroxide aqueous solution production liquid (9 ml) , tetrahydrofuran (4.5 ml) with including zinc powder (2 g) .

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1) .

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 385) (40 mg) as colorless crystal .

mp.185-186deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.85 - 2.21 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.42 - 3.52 (2 H, m),

(1H,br), 6.11(1H,s), 6.63-6.72(2H,m), 6.81-6.96(4H,m), 7.16-7.18(2H,m), 8.13(1H,s).

[0408]

実施例 386

(化合物 386 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.3g)のトルエン(20ml)溶液に 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(35mg)を加え、4時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.8g)を加え、60 deg C で 12 時間撹拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 8-メチル-N-[4-(6-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 386)(40mg)を無色結晶として得た。

mp. 194-196 deg C

3.78 (1 H, bs), 4.55(1 H, br), 6.11 (1 H, s), 6.63 - 6.72 (2 H, m), 6.81 - 6.96 (4 H, m), 7.16 - 7.18 (2 H, m), 8.13 (1 H, s).

[0408]

Working Example 386

(Production of compound 386)

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 4 hours heating and refluxing it made toluene (20 ml) solution of (0.3 g) 2 - (4 -aminophenyl) acetic acid Ni jp11) *6-methyl benzothiazole (1.3 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (35 mg).

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 12 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.8 g).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , 8 -methyl -N- [4 - (6 -methyl -1, 3-benzothiazole -2- yl) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 386) (40 mg) as colorless crystal .

mp.194-196deg C

元素分析値	C22H21N5Sとして					
elemental analysis values	C22H21N5S doing					
Calcd.	C, 68. 19;	H,	5. 46;	N,	18. 0	7.
Calcd.	C,68.19;	H,	5.46;	N,	18. 0	7.
Found	C, 67. 89	H,	5. 62	N,	17. 7	7.
Found	C,67.89	H,	5. 62	N,	17. 7	7.

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.98-2.24(2H,m), 2.48(3H,s), 3.20(3H,s), 3.35-3.56(2H,m), 4.06

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.98 - 2.24 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.35 - 3.56

-4.12(1H,m), 4.63-4.70(1H,m), 6.70-6.76(2H,m), 7.22-7.27(1H,m), 7.65(1H,s), 7.83-7.96(3H,m), 8.12(1H,s), 8.53(1H,s).

【0409】

実施例 387

(化合物 387 の製造)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.3g)のトルエン(20ml)溶液に 5-アミノ-2-(4-プロピルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール(0.55g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(28mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、60 deg C で 12 時間撹拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 2,8-ジエチル-N-[2-(4-プロピルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 387) (0.2g)を無色結晶として得た。

mp. 158-159 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 0.97(3H,t,J=7.5Hz), 1.20(3H,t,J=7.2Hz), 1.31(3H,t,J=7.5Hz), 1.63-1.77(2H,m), 1.91-2.03(1H,m), 2.13-2.25(1H,m), 2.67(2H,t,J=7.5Hz), 2.74(2H,q,J=7.5Hz), 3.27-3.37(1H,m), 3.44-3.56(1H,m), 3.62-3.84(3H,m), 4.53-4.60(1H,m), 6.66(1H,dd,J=2.1Hz,8.4Hz), 7.04(1H,d,J=2.1Hz), 7.33(2H,d,J=7.8Hz), 7.38(1H,d,J=8.7Hz), 8.10(2H,d,J=7.5Hz), 8.14(1H,s).

【0410】

実施例 388

(化合物 388 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-

(2 H, m), 4.06-4.12 (1 H, m), 4.63 - 4.70 (1 H, m), 6.70 - 6.76 (2 H, m), 7.22 - 7.27 (1 H, m), 7.65 (1 H, s), 7.83- 7.96 (3 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.53 (1 H, s).

[0409]

Working Example 387

(Production of compound 387)

2 and 8 -diethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml) solution of (0.3 g) 5 -amino -2- (4 -propyl phenyl) -1 and 3 -benzoxazole (0.55 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (28 mg).

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 12 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.5 g).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatografii] (ethylacetate).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , 2 and 8-diethyl -N- [2 - (4 -propyl phenyl) -1 and 3 -benzoxazole -5-yl] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 387) (0.2 g) as the colorless crystal .

mp.158-159deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz); δ 0.97 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.20 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.31 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.63 - 1.77 (2 H, m), 1.91 - 2.03 (1 H, m), 2.13 - 2.25 (1 H, m), 2.67 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz), 3.27 - 3.37 (1 H, m), 3.44 - 3.56 (1 H, m), 3.62 - 3.84 (3 H, m), 4.53 - 4.60 (1 H, m), 6.66 (1 H, dd, J=2.1Hz , 8.4Hz), 7.04 (1 H, d, J=2.1Hz), 7.33 (2 H, d, J=7.8Hz), 7.38 (1 H, d, J=8.7Hz), 8.10 (2 H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1 H, s).

[0410]

Working Example 388

(Production of compound 388)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d]

5(6H)-オン(0.14g)のトルエン(15ml)溶液に 5-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)ベンゾフラン(0.22g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(15mg)を加え、12時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(0.75g)を加え、60 deg C で 11 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル) に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-ブロモフェニル)-1-ベンゾフラン-5-イル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 388)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 300 deg C 以上

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.88-2.24(2H,m), 2.51(3H,s), 3.20(3H,s), 3.22-3.80(3H,m), 4.52-4.62(1H,m), 6.66(1H,dd,J=2.4Hz,8.8Hz), 6.84(1H,d,J=2.4Hz), 6.95(1H,s), 7.50—7.75(5H,m), 8.06(1H,s).

[0411]

実施例 389

(化合物 389 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.2g)のトルエン(20ml)溶液に 5-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール(0.33g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(21mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.1g)を

pyrimidine -5 (6 H) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (15 ml) solution of (0.14 g) 5 -amino -2- (4 -bromophenyl) benzofuran (0.22 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (15 mg).

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 11 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (0.75 g).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii] (ethylacetate).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , N- [2 - (4 -bromophenyl) - 1 -benzofuran -5-yl] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 388) (0.12 g) as colorless crystal .

mp. 300deg C or greater

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz); δ 1.88 - 2.24 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.22 - 3.80 (3 H, m), 4.52 - 4.62 (1 H, m), 6.66 (1 H, dd, J=2.4Hz , 8.8Hz), 6.84 (1 H, d, J=2.4Hz), 6.95 (1 H, s), 7.50 - 7.75 (5 H, m), 8.06 (1 H, s).

[0411]

Working Example 389

(Production of compound 389)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml) solution of (0.2 g) 5 -amino -2- (4 -bromophenyl) - 1 and 3 -benzoxazole (0.33 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (21 mg).

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 11 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.1

加え、60 deg C で 11 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 389)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 206-209 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 1.90-2.26(2H,m), 2.51(3H,s), 3.19(3H,s), 3.24-3.58(2H,m), 3.68-3.77(1H,m), 4.52-4.63(1H,m), 6.69(1H,dd,J=2.6Hz,9.2Hz), 7.03(1H,d,J=2.2Hz), 7.39(1H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=8.8Hz), 8.06(1H,s), 8.08(2H,d,J=8.8Hz).

【0412】

実施例 390

(化合物 390 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.2g)のトルエン(20ml)溶液に 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール(0.27g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(21mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.1g)を加え、60 deg C で 11 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 7,8-ジメチル-N-[4-(6-メチル-1,3-ベンゾチ

g)。

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate) .

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , N- [2 - (4 -bromophenyl) - 1 and 3 -benzoxazole -5-yl] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 389) (0.12 g) as colorless crystal .

mp.206-209deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 1.90 - 2.26 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 3.24 - 3.58 (2 H, m), 3.68 - 3.77 (1 H, m), 4.52 - 4.63 (1 H, m), 6.69 (1 H, dd, J=2.6Hz , 9.2Hz), 7.03 (1 H, d, J=2.2Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.8Hz), 7.66 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.06 (1 H, s), 8.08 (2 H, d, J=8.8Hz) .

[0412]

Working Example 390

(Production of compound 390)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml) solution of (0.2 g) 2 - (4 -aminophenyl) acetic acid Ni jp11) *6-methyl benzothiazole (0.27 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (21 mg) .

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 11 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.1 g) .

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate) .

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , 7 and 8-dimethyl -N- [4 - (6 -methyl -1,

アゾール-2-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 390)(0.1g)を無色結晶として得た。

mp. 150-153 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 1.90-2.23(2H,m), 2.48(3H,s), 2.51(3H,s), 3.20(3H,s), 3.2-3.60(2 H,m), 4.0-4.16(1H,m), 4.58-4.68(1H,m), 6.72(2 H,d,J=8.4Hz), 7.21-7.32(1H,m), 7.65(1H,s), 7.8 3-7.99(3H,m), 8.04(1H,s).

【0413】

実施例 391

(化合物 391 の製造)

8-メチル-2-メチルチオ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.6g)のトルエン(20ml)溶液に 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(55mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、テトラヒドロフラン(10ml)と亜鉛粉末(3.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-メチル-2-(メチルチオ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 391)(0.65g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.84-2.13(2H,m), 2.46(3H,s), 3.14(3H,s), 3.24-3.33(1H,m), 3.43 -3.53(1H,m), 4.3-4.47(2H,m), 6.32-6.37(2H,m), 6.44-6.49(1H,m), 6.86-6.91(1H,m), 6.96-7.04 (2H,m), 7.08-7.30(2H,m), 7.82(1H,s).

【0414】

実施例 392

(化合物 392 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-メチル-2-

3- benzothiazole -2- yl) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 390) (0.1 g) as the colorless crystal .

mp.150-153deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 1.90 - 2.23 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.51 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.2 - 3.60 (2 H, m), 4.0 - 4.16 (1 H, m), 4.58 - 4.68 (1 H, m), 6.72 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.21 - 7.32 (1 H, m), 7.65 (1 H, s), 7.83- 7.99 (3 H, m), 8.04 (1 H, s).

[0413]

Working Example 391

(Production of compound 391)

8 -methyl -2- methylthio -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml) solution of (0.6 g) 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (1.3 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (55 mg) .

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml), tetrahydrofuran (10 ml) with including zinc powder (3.0 g) .

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukurotomatogurafii] (ethylacetate :hexane =1:4), N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 8-methyl -2- (methylthio) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 391) (0.65 g) as the oil .

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.84 - 2.13 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.14 (3 H, s), 3.24 - 3.33 (1 H, m), 3.43 -3.53 (1 H, m), 4.3 - 4.47 (2 H, m), 6.32 - 6.37 (2 H, m), 6.44 - 6.49 (1 H, m), 6.86 - 6.91 (1 H, m), 6.96 - 7.04 (2 H, m), 7.08 - 7.30 (2 H, m), 7.82 (1 H, s).

[0414]

Working Example 392

(Production of compound 392)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 8 -methyl -2-

(メチルチオ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.65g)のジクロロメタン(15ml)溶液に MCPBA(0.33g)を加え、5 時間攪拌した。

氷、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付し N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 392)(61mg)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.54-1.80(1H,m), 1.95-2.20(1H,m), 2.88(3H,s), 3.24(3H,s), 3.33-3.64(2H,m), 3.86-3.92(1H,m), 4.42-4.63(1H,m), 6.35-6.49(3H,m), 6.88-7.27(5H,m), 8.18(1H,s).

実施例 393

(化合物 393 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.2g)のトルエン(20ml)溶液に 3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(22mg)を加え、15 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをメタノール(20ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.14g)と酢酸(0.13ml)を加え、室温で 20 時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、2,8-ジメチル-N-{3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 393)(0.38g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.88-2.16(2H,m), 2.44(3H,s), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.23-3.51(2H,m), 3.69(1H,d,J=6.3Hz), 4.48-4.56(1H,m), 4.

(methylthio) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido 5 hours it agitated to dichloromethane (15 ml) solution of [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (0.65 g) including MCPBA (0.33 g).

Including ice , saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :ethanol =10:1) and N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 8-methyl -2- (methyl sulfinyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 392) (61 mg) as the amorphous .

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.54 - 1.80 (1 H, m), 1.95 - 2.20 (1 H, m), 2.88 (3 H, s), 3.24 (3 H, s), 3.33 -3.64 (2 H, m), 3.86 - 3.92 (1 H, m), 4.42 - 4.63 (1 H, m), 6.35 - 6.49 (3 H, m), 6.88 - 7.27(5 H, m), 8.18 (1 H, s).

Working Example 393

(Production of compound 393)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 15 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml) solution of (0.2 g) 3 - [(5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] aniline (1.3 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (22 mg).

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in methanol (20 ml) , 20 hours it agitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (0.14 g) with including acetic acid (0.13 ml).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate * water and the ethylacetate .

It extracted water layer with ethylacetate , washed organic layer with the saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), 2 and 8 -dimethyl -N- {3 - [(5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl) methoxy] phenyl } - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 393) (0.38 g) as oil .

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.88 - 2.16 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.49 (3 H, s), 3.17 (3 H, s), 3.23 - 3.51(2 H, m), 3.69 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.48 - 4.56

97(2H,s), 6.27-6.44(3H,m), 7.12(1H,t,J=7.8Hz), 7.40-7.46(3H,m), 7.97-8.04(3H,m).

【0415】

実施例 394

(化合物 394 の製造)

8-アリル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.0g)のトルエン(140ml)溶液に 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(3.2g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(0.19g)を加え、15 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをメタノール(50ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.2g)と酢酸(1.1ml)を加え、室温で 20 時間撹拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1 から酢酸エチル)に付し、8-アリル-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 394)(1.6g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.86-2.16(2H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.46(2H,m), 3.81(1H,d,J=6.9Hz), 4.18-4.40(2H,m), 4.51(1H,q,J=5.7Hz), 5.19(2H,dd,J=2.4Hz,13.8Hz), 5.76-5.99(1H,m), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,dd,J=2.4Hz,8.1Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.05(1H,dd,J=3.0Hz,8.1Hz), 7.13-7.27(2H,m), 8.05(1H,s).

【0416】

参考例 1

N-ベンジル-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.31g)の N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に 4-ジメチルアミノピリジン(0.18g)を加え、0 deg C に冷却して 4-クロロメチル安息香酸塩化物(0.24g)を加えた。

0 deg C で 1 時間、室温で 12 時間撹拌した。

(1 H, m), 4.97 (2 H, s), 6.27 - 6.44 (3 H, m), 7.12 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.40 - 7.46 (3 H, m), 7.97 - 8.04 (3 H, m).

【0415】

Working Example 394

(Production of compound 394)

8-allyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 15 hour heating and refluxing it made toluene (140 ml) solution of (2.0 g) 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (3.2 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.19 g).

Including saturated sodium bicarbonate * water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in methanol (50 ml) , 20 hours itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (1.2 g) with including acetic acid (1.1 ml).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate * water and the ethylacetate .

It extracted water layer with ethylacetate , washed organic layer with the saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Under vacuum it concentrated, residue attached 8 -allyl -N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From ethylacetate :hexane 1:1 ethylacetate), [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 394) (1.6 g) as oil .

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);δ 1.86 - 2.16 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.24 - 3.46 (2 H, m), 3.81 (1 H, d, J=6.9Hz), 4.18 -4.40 (2 H, m), 4.51 (1 H, q, J=5.7Hz), 5.19 (2 H, dd, J=2.4Hz , 13.8Hz), 5.76 - 5.99 (1 H, m), 6.32 - 6.47 (3 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=2.4Hz , 8.1Hz), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz), 7.05 (1 H, dd, J=3.0Hz , 8.1Hz), 7.13 - 7.27 (2 H, m), 8.05 (1 H, s).

【0416】

Reference Example 1

In N, N- dimethylformamide (10 ml) solution of N- benzyl -2, 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (0.31 g) cooling in 0 deg C 4-dimethylamino pyridine including (0.18 g), 4 -chloromethyl benzoate it added chemical material (0.24 g).

With 0 deg C 12 hours it agitated with 1 hour , room temperature .

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付し、濃縮して N-ベンジル-4-(クロロメチル)-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(0.11g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 1.8-2.1(2H,m), 2.51(3H,s), 3.0-3.4(2H,m), 3.07(3H,s), 3.8-4.0(1H,m), 4.58(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.2-5.5(1H,m), 7.0-7.6(9H,m), 7.89(1H,s).

【0417】

参考例 2

ピロリジン(0.80ml)とトリエチルアミン(1.5ml)のテトラヒドロフラン溶液(40ml)にクロロアセチルクロリド(0.80ml)を 0 deg C で滴下し、0 deg C で 30 分撹拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをヘキサンで洗い濾取して 1-(クロロアセチル)ピロリジン(1.03g)を結晶として得た。

mp. 45-47 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.85-1.94(2H,m), 1.96-2.06(2H,m), 3.49-3.55(4H,m), 4.03(2H,s).

【0418】

参考例 3

モルホリン(0.88ml)とトリエチルアミン(1.5ml)のテトラヒドロフラン溶液(40ml)にクロロアセチルクロリド(0.80ml)を 0 deg C で滴下し、0 deg C で 30 分撹拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 4-(クロロアセチル)モルホリン(1.47g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 3.54(2H,t,J=4.4Hz), 3.64-3.76(6H,m), 4.07(2H,s).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii] (ethylacetate :ethanol =10:1), concentrated and N- benzyl -4-(chloromethyl) -N- itacquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) benzamide (0.11 g) as oil .

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 1.8 - 2.1 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 3.0 - 3.4 (2 H, m), 3.07 (3 H, s), 3.8 - 4.0(1 H, m), 4.58 (2 H, s), 4.9 - 5.1 (1 H, m), 5.2 - 5.5 (1 H, m), 7.0 - 7.6 (9 H, m), 7.89 (1 H, s).

[0417]

Reference Example 2

pyrrolidine (0.80 ml) with in tetrahydrofuran solution (40 ml) of triethylamine (1.5 ml) it dripped chloroacetyl chloride (0.80 ml) with 0 deg C, 30 minutes agitated with 0 deg C.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

It adjusted organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with hexane and filtered and 1 -it acquired (chloroacetyl) pyrrolidine (1.03 g) as crystal .

mp.45-47deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.85 - 1.94 (2 H, m), 1.96 - 2.06 (2 H, m), 3.49 - 3.55 (4 H, m), 4.03 (2 H, s).

[0418]

Reference Example 3

morpholine (0.88 ml) with in tetrahydrofuran solution (40 ml) of triethylamine (1.5 ml) it dripped chloroacetyl chloride (0.80 ml) with 0 deg C, 30 minutes agitated with 0 deg C.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

It adjusted organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, 4 - it acquired (chloroacetyl) morpholine (1.47 g) as oil .

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 3.54 (2 H, t, J=4.4Hz), 3.64 - 3.76 (6 H, m), 4.07 (2 H, s).

【0419】

参考例 4

ピロリジン(8.4ml)とトリエチルアミン(15ml)のテトラヒドロフラン溶液(300ml)に 0 deg C で塩化アクリロイル(8.1ml)を滴下し、0 deg C で2時間撹拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 1-アクリロイルピロリジン(9.7g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.82-2.05(4H, m), 3.54(4H, t, J=7.0Hz), 5.66(1H, dd, J=3.4Hz, 9.2Hz), 6.39(1H, d, J=3.4Hz), 6.43(1H, d, J=9.0Hz).

【0420】

参考例 5

メチルアミンのメタノール溶液(40%、60g)にアクリル酸エチル(52ml)を 0 deg C で1時間かけて滴下した。

0 deg C で45分、室温で2時間撹拌した。

この溶液を減圧蒸留してエチル N-メチル-β-アラニネート(20mmHg/66 deg C、16.9g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 2.44(3H, s), 2.51(2H, t, J=6.3Hz), 2.85(2H, t, J=6.3Hz), 4.15(2H, q, J=7.2Hz).

【0421】

参考例 6

塩化エチルアミン(63.6g)とトリエチルアミン(114ml)のエタノール溶液(100ml)に 0 deg C でアクリル酸エチル(52ml)を1時間かけて滴下した。

0 deg C で90分、室温で2時間撹拌した。

固体を濾去し、濃縮した。

残さに酢酸エチルを加え、シリカゲルを通じて濾過した。

濃縮してエチル N-エチル-β-アラニネートの粗生成物(50.7g、エチル N-エチル-β-アラニネートの含量 22%w/w)を油状物として得た。

[0419]

Reference Example 4

pyrrolidine (8.4 ml) with in tetrahydrofuran solution (300 ml) of triethylamine (15 ml) it dripped acryloyl chloride (8.1 ml) with 0 deg C, 2 hours agitated with 0 deg C.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including the water.

It adjusted organic layer, washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

Concentrating, 1-acryloyl pyrrolidine it acquired (9.7 g) as oil.

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz); δ 1.82 - 2.05 (4 H, m), 3.54 (4 H, t, J=7.0Hz), 5.66 (1 H, dd, J=3.4Hz, 9.2Hz), 6.39 (1 H, d, J=3.4Hz), 6.43 (1 H, d, J=9.0Hz).

[0420]

Reference Example 5

In methanol solution (40% and 60 g) of methylamine 1 hour applying ethyl acrylate (52 ml) with 0 deg C, it dripped.

With 0 deg C 45 minutes, 2 hours it agitated with room temperature.

vacuum distillation doing this solution, ethyl N-methyl-β-alanine it acquired (20 mmHg /66deg C, 16.9 g) as oil.

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz); δ 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.44 (3 H, s), 2.51 (2 H, t, J=6.3Hz), 2.85 (2 H, t, J=6.3Hz), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz).

[0421]

Reference Example 6

hydrochloric acid ethylamine (63.6 g) with in ethanol solution (100 ml) of triethylamine (114 ml) 1 hour applying the ethyl acrylate (52 ml) with 0 deg C, it dripped.

With 0 deg C 90 minutes, 2 hours it agitated with room temperature.

It filtered solid, concentrated.

To residue it filtered including ethylacetate, via silica gel.

Concentrating, ethyl N-ethyl-β-alanine it acquired crude product (50.7 g, ethyl N-ethyl-β-alanine content 22%w/w) as the oil.

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.11(3H,t,J=7.2Hz), 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 2.52(2H,t,J=6.6Hz), 2.67(2H,q,J=7.2Hz), 2.89(2H,t,J=6.6Hz), 4.15(2H,q,J=7.2Hz).

【0422】

参考例 7

イソプロピルアミン(46g)のメタノール溶液(100ml)に0 deg Cでアクリル酸エチル(52ml)を1時間30分かけて滴下した。

0 deg Cで1時間、室温で3時間撹拌した。

固体を濾去し、濃縮した。

残さに酢酸エチルを加え、シリカゲルを通じて濾過した。

濃縮してエチル N-イソプロピル-β-アラニネート(73.8g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.06(6H,d,J=6.3Hz), 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 2.50(2H,t,J=6.6Hz), 2.77-2.89(3H,m), 4.15(2H,q,J=7.2Hz).

【0423】

参考例 8

無水エタノール(280ml)に水素化ナトリウム(油性、60%、14g)を加え、室温で10分間撹拌した。

0 deg Cでアセトアミジン塩酸塩(16.5g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(35ml)を順に加え、室温で1時間撹拌し、1時間加熱還流した。

濃縮し、残さを水に溶かした。

エーテルで2回抽出した。

水層に酢酸を加えてpH5としてクロロホルムで3回抽出した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに3回クロロホルムで抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをアセトンで洗い、濾取してエチル4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(24.5g)を無色結晶として得た。

mp. 191-192 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 1.38(3H,t,J=7.0Hz), 2.60(3H,s), 4.37(3H,q,J=7.0Hz), 8.72(1H,s).

【0424】

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz); δ 1.11 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.52 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.67 (2 H, q, J=7.2Hz), 2.89 (2 H, t, J=6.6Hz), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz).

[0422]

Reference Example 7

In methanol solution (100 ml) of isopropyl amine (46 g) equivalent of 1 hour 30 applying the ethyl acrylate (52 ml) with 0 deg C, it dripped.

With 0 deg C 3 hours it agitated with 1 hour, room temperature.

It filtered solid, concentrated.

To residue it filtered including ethylacetate, via silica gel.

Concentrating, ethyl N- isopropyl -β- alaninate it acquired (73.8 g) as oil.

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz); δ 1.06 (6 H, d, J=6.3Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.50 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.77 - 2.89 (3 H, m), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz).

[0423]

Reference Example 8

In anhydrous ethanol (280 ml) 10 min it agitated with room temperature including the sodium hydride (oily, 60%, 14g).

With 0 deg C 1 hour it agitated with room temperature acetamidine acetate (16.5 g) with the [etokishimechirenmaron] acid diethyl (35 ml) in addition to order, 1 hour heating and refluxing did.

It concentrated, melted residue in water.

twice it extracted with ether.

In water layer thrice it extracted with chloroform as pH 5 including acetic acid.

It made saturated in water layer including salt, furthermore extracted with thrice chloroform.

Gathering organic layer, it dried with magnesium sulfate.

It concentrated, washed residue with acetone, filtered and it acquired ethyl 4- hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylate (24.5 g) as colorless crystal.

mp. 191-192 deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz); δ 1.38 (3 H, t, J=7.0Hz), 2.60 (3 H, s), 4.37 (3 H, q, J=7.0Hz), 8.72 (1 H, s).

[0424]

参考例 9

エチル 4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(18.1g)とトリエチルアミン(34ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(150ml)に p-トルエンスルホンクロリド(19.8g)を加え、室温で 30 分撹拌した。

エチル N-メチル-β-アラニネート(13.0g)を加え、室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(300ml)に溶かし、水素化ナトリウム(油性、60%、4.4g)を加えて 2 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(300ml)を加えて 12 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 6 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(8.2g)を結晶として得た。

mp. 101-102 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 2.56(3H,s), 2.73(2 H,t,J=6.6Hz), 3.24(3H,s), 3.61(2H,t,J=6.6Hz), 8.96(1H,s).

【0425】

参考例 10

エチル 4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(9.1g)とトリエチルアミン(17ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(80ml)に p-トルエンスルホンクロリド(10.0g)を加え、室温で 2 時間 30 分撹拌した。

エチル N-エチル-β-アラニネート(22%、36.3g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(8ml)を加え、室温で 14 時間撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、飽和食

Reference Example 9

ethyl 4- hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylate (18.1 g) with in N, N- dimethylformamide solution (150 ml) of triethylamine (34 ml) 30 minutes itagitated with room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (19.8 g).

ethyl N- methyl -;be -alaninate including (13.0 g), 12 hours it agitated with the room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (300 ml), 2 hours heating and refluxing it did including the sodium hydride (oily , 60%, 4.4g).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 12 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (300 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide , 6 times extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii] (Only ethylacetate), concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (8.2 g) as crystal .

mp.101-102deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 2.56 (3 H, s), 2.73 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.24 (3 H, s), 3.61 (2 H, t, J=6.6Hz), 8.96 (1 H, s).

[0425]

Reference Example 10

ethyl 4- hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylate (9.1 g) with in N, N- dimethylformamide solution (80 ml) of triethylamine (17 ml) equivalent of 2 hours 30 it agitated with room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (10.0 g).

ethyl N- ethyl -;be -alaninate including N, N- dimethylformamide solution (8 ml) of (22% and 36.3 g), 14 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one

塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(20ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、2.2 g)とエタノール(150ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(160ml)を加えて 12 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで抽出した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで 5 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 8-エチル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.2g)を結晶として得た。

mp. 57-59 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.22(3H,t,J=6.9Hz), 2.54(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.61(2H,t,J=7.2Hz), 3.78(2H,q,J=6.9Hz), 8.69(1H,s).

【0426】

参考例 11

エチル 4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(9.1g)とトリエチルアミン(17ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(80ml)に p-トルエンスルホンクロリド(10.0g)を加え、室温で 1 時間撹拌した。

エチル N-イソプロピル-β-アラニネート(8.4g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(6ml)を加え、室温で 14 時間撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(20ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、2.2 g)とエタノール(130ml)の混合物に加えて 30 分

time washed with thrice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, melted in ethanol (20 ml).

1 hour heating and refluxing it did this solution, sodium hydride (oily, 60%, 2.2g) with in addition to mixture of ethanol (150 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid.

thrice it extracted with ethylacetate, gathered organic layer, washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, 12 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (160 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide, extracted with ethylacetate.

It made saturated in water layer including salt, furthermore 5times extracted with ethylacetate.

You gathered organic layer, washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (Only ethylacetate), concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 8-ethyl-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (3.2 g) as crystal.

mp.57-59deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);δ 1.22 (3 H, t, J=6.9Hz), 2.54 (3 H, s), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.61 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.78 (2 H, q, J=6.9Hz), 8.69 (1 H, s).

[0426]

Reference Example 11

ethyl 4-hydroxy-2-methyl pyrimidine-5-carboxylate (9.1 g) with in N,N-dimethylformamide solution (80 ml) of triethylamine (17 ml) 1 hour it agitated with room temperature including p-toluene sulfonyl chloride (10.0 g).

ethyl N-isopropyl-β-alaninate including N,N-dimethylformamide solution (6 ml) of (8.4 g), 14 hours it agitated with room temperature.

It concentrated, diluted with ethylacetate, with water one time washed with thrice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, melted in ethanol (20 ml).

30 minute heating and refluxing it did this solution, sodium hydride (oily, 60%, 2.2g) with in addition to the mixture of

加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(160ml)を加えて 12 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 8-イソプロピル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.75 g)を結晶として得た。

また、母液を濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶してさらに 8-イソプロピル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.85g)を結晶として得た。

mp. 107-108 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.24(6H, d, J=6.6 Hz), 2.54(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.6 Hz), 3.51(2H, t, J=7.6 Hz), 5.27-5.41(1H, m), 8.71(1H, s).

【0427】

参考例 12

エチル 4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート(4.9g)とトリエチルアミン(7.2ml)のテトラヒドロフラン溶液(30ml)に 0 deg C でエチル N-メチル-β-アラニネート(3.4g)のテトラヒドロフラン溶液(5 ml)を加え、室温で 23 時間撹拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1 g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

ethanol (130 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 12 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (160 ml) .

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (Only ethylacetate) , concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and 8 -isopropyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (2.75 g) as crystal .

In addition, it concentrated mother liquor , recrystallization did residue from isopropyl ether and furthermore 8 -isopropyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired(2.85 g) as crystal .

mp.107-108deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 1.24 (6 H, d, J=6.6Hz), 2.54 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=7.6Hz), 3.51 (2 H, t, J=7.6Hz), 5.27 - 5.41 (1 H, m), 8.71(1 H, s).

[0427]

Reference Example 12

ethyl 4- chloro pyrimidine -5-carboxylate (4.9 g) with in tetrahydrofuran solution (30 ml) of triethylamine (7.2 ml) with 0 deg C 23hours it agitated with room temperature ethyl N- methyl -β- alaninate including the tetrahydrofuran solution (5 ml) of (3.4 g) .

It concentrated, diluted with water, thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml) .

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 1.1 g) with in addition to mixture of ethanol (50 ml) .

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて 50 分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 5 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.6g)を結晶として得た。

mp. 99-100 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 2.77(2H, t, J=7.0Hz), 3.26(3H, s), 3.65(2H, t, J=7.0Hz), 8.68(1H, s), 8.75(1H, s).

【0428】

参考例 13

エチル 4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート(8.5g)とトリエチルアミン(12.7ml)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に 0 deg C でエチル N-(2,4-ジメトキシベンジル)-β-アラニネート(70%, 18.3g)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(100ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、2.0 g)とエタノール(100ml)の混合物に加えて 2 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジエチルエーテルで洗い、濾取した。

この結晶に 6N 塩酸水溶液(120ml)を加えて 1 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルを加えた。

不溶物を濾去し、ろ液を分液した。

水層に飽和食塩水を加えて飽和とし、酢酸エチルで 8 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗い、7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.34g)を結晶

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (80 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide , 5 times extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (2.6 g) as crystal .

mp.99-100deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 2.77 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.26 (3 H, s), 3.65 (2 H, t, J=7.0Hz), 8.68 (1 H, s), 8.75 (1 H, s).

[0428]

Reference Example 13

ethyl 4- chloro pyrimidine -5-carboxylate (8.5 g) with in tetrahydrofuran solution (50 ml) of triethylamine (12.7 ml) with 0 deg C 12hours it agitated with room temperature ethyl N- (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - the;be -alaninate including tetrahydrofuran solution (15 ml) of (70% and 18.3 g).

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (100 ml).

2 hours heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 2.0g) with in addition to mixture of ethanol (100 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

It extracted with ethylacetate , washed organic layer with saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with diethyl ether , filtered.

1 hour heating and refluxing it did in this crystal including 6 Nhydrochloric acid solution (120 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide , added ethylacetate .

insoluble matter was filtered, filtrate separating was done.

It made saturated in water layer including saturated saline , 8 times extractedwith ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ethylacetate , 7 and 8 -dihydro pyrido the[2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it

として得た。

一方洗液を濃縮し、残さを酢酸エチルで洗ってさらに 7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.46g)を結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 2.77(2H,t,J=7.0Hz), 3.69-3.77(2H,m), 6.05(1H,brs), 8.63(1H,s), 8.81(1H,s).

【0429】

参考例 14

エチル 2-エチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(4.9g)とトリエチルアミン(8.7ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(40ml)に p-トルエンスルホンクロリド(5.0g)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

エチル N-メチル-β-アラニネート(3.4g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加え、室温で 20 時間攪拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて 1 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.7g)を結晶として得た。

mp. 81-83 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 1.32(3H,t,J=7.6Hz), 2.73(2H,t,J=7.0Hz), 2.81(2H,q,J=7.6Hz), 3.

acquired (2.34 g) as crystal .

On one hand it concentrated washing liquid , washed residue with ethylacetate and furthermore 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired the(0.46 g) as crystal .

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 2.77 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.69 - 3.77 (2 H, m), 6.05 (1 H, brs), 8.63 (1 H, s), 8.81 (1 H, s).

[0429]

Reference Example 14

ethyl 2- ethyl -4- hydroxypyrimidine -5-carboxylate (4.9 g) with in N, N- dimethylformamide solution (40 ml) of triethylamine (8.7 ml) 1 hour it agitatedwith room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (5.0 g).

ethyl N- methyl -;be -alaninate including N, N- dimethylformamide solution (5 ml) of (3.4 g), 20 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with water, twice extracted with the ethylacetate .

It adjusted organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 1.1g) with in addition to mixture of ethanol (50 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 1 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (80 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii] (Only ethylacetate), concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 2 -ethyl -8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (2.7 g) as crystal .

mp.81-83deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 1.32 (3 H, t, J=7.6Hz), 2.73 (2 H, t, J=7.0Hz), 2.81 (2 H, q,

61(2H,t,J=7.0Hz), 8.72(1H,s).

【0430】

参考例 15

ブチロニトリル(75g)をエタノール(300ml)にとかし、0 deg C で塩素ガスを通じて飽和とした。

室温で 17 時間撹拌した。

濃縮し、残さを濾取し、エーテルで洗い、乾燥した。

エタノール(300ml)に懸濁させ、0 deg C でアンモニアガスを通じて飽和とした。

室温で 12 時間撹拌した。

固体を濾過し、エタノールで洗った。

ろ液と洗液を合わせ、濃縮した。

残さをエーテルで洗い、濾取してブチロアミジン塩酸塩(107g)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆,200MHz) δ 0.90(3H,t,J=7.4Hz), 1.55-1.73(2H,m), 2.37(2H,t,J=7.4Hz), 8.80(2H,brs), 9.12(2H,brs).

【0431】

参考例 16

水素化ナトリウム(油性、60%、70g)に 0 deg C でエタノール(1l)をゆっくりと加え、室温で 1 時間撹拌した。

ブチロアミジン塩酸塩(107g)を加え、0 deg C でエトキシメチレンマロン酸ジエチル(176ml)を加えた。

室温で 1 時間撹拌し、1 時間加熱還流した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取した。

固体を水に懸濁させ、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 4 回抽出し、有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取してエチル 4-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-5-カルボキシレート(85.5g)を無色結晶として得た。

mp. 130-131 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 1.03(3H,t,J=7.8Hz), 1.39(3H,t,J=7.2Hz), 1.77-1.96(2H,m), 2.77(2H,t,J=7.6Hz), 4.38(2H,q,J=7.2Hz), 8.74(1H,s).

J=7.6Hz), 3.61 (2 H, t, J=7.0Hz), 8.72 (1 H, s).

[0430]

Reference Example 15

It melted butyronitrile (75 g) in ethanol (300 ml), it made saturated with 0 deg C via chlorine gas.

17 hours it agitated with room temperature.

It concentrated, filtered residue, washed with ether, dried.

Suspension doing in ethanol (300 ml), it made saturated with 0 deg C via ammonia gas.

12 hours it agitated with room temperature.

It filtered solid, washed with ethanol.

It adjusted filtrate and washing liquid, concentrated.

You washed residue with ether, filtered and you acquired the butyro amidine acetate (107 g) as colorless crystal.

¹H-nmr (DMSO -d₆, 200MHz); de 0.90 (3 H, t, J=7.4Hz), 1.55 - 1.73 (2 H, m), 2.37 (2 H, t, J=7.4Hz), 8.80 (2 H, brs), 9.12 (2 H, brs).

[0431]

Reference Example 16

It added ethanol (1 l) to sodium hydride (oily, 60%, 70g) slowly with 0 deg C, 1 hour agitated with room temperature.

Including butyro amidine acetate (107 g), [etokishimechirenmaron] acid diethyl (176 ml) was added with 0 deg C.

1 hour it agitated with room temperature, 1 hour heating and refluxing did.

It concentrated, washed residue with ether, filtered.

Suspension doing solid in water, it made pH 4 including acetic acid.

4 times it extracted with ethylacetate, gathered organic layer, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, washed residue with ether, filtered and it acquired ethyl 4- hydroxy -2- propyl pyrimidine -5-carboxylate (85.5 g) as colorless crystal.

mp.130-131deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz); de 1.03 (3 H, t, J=7.8Hz), 1.39 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.77 - 1.96 (2 H, m), 2.77 (2 H, t, J=7.6Hz), 4.38 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.74(1 H, s).

【0432】

参考例 17

エチル 4-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-5-カルボキシレート(5.0g)とトリエチルアミン(8.4ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(40ml)に p-トルエンスルホニルクロリド(4.8g)を加え、室温で1時間撹拌した。

エチル N-メチル-β-アラニネート(3.3g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加え、室温で12時間撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて1時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて50分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付し、濃縮して 8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.9g)を結晶として得た。

mp. 61-62 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 1.73-1.88(2H, m), 2.73(2H, t, J=7.0Hz), 2.76(2H, t, J=5.6Hz), 3.24(3H, s), 3.61(2H, t, J=7.0Hz), 8.71(1H, s).

【0433】

参考例 18

エチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシレート(5.1g)とトリエチルアミン(5.6ml)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)にエチル N-メチル-β-アラニネート(2.6g)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)を加え、室温で15分撹拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出し

[0432]

Reference Example 17

ethyl 4-hydroxy-2-propyl pyrimidine-5-carboxylate (5.0 g) with in N, N-dimethylformamide solution (40 ml) of triethylamine (8.4 ml) 1 hour it agitated with room temperature including p-toluene sulfonyl chloride (4.8 g).

ethyl N-methyl-β-alaninate including N, N-dimethylformamide solution (5 ml) of (3.3 g), 12 hours it agitated with room temperature.

It concentrated, diluted with ethylacetate, with water one time washed with thrice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, melted in ethanol (50 ml).

1 hour heating and refluxing it did this solution, sodium hydride (oily, 60%, 1.1 g) with in addition to mixture of ethanol (50 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid.

It extracted with ethylacetate, washed organic layer with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 N hydrochloric acid solution (80 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide, twice extracted with the ethylacetate.

You gathered organic layer, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate:hexane=1:1), concentrated and 8-methyl-2-propyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5 (6 H)-on it acquired (3.9 g) as crystal.

mp. 61-62 deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz); δ 1.00 (3 H, t, J=7.4Hz), 1.73 - 1.88 (2 H, m), 2.73 (2 H, t, J=7.0Hz), 2.76 (2 H, t, J=5.6Hz), 3.24 (3 H, s), 3.61 (2 H, t, J=7.0Hz), 8.71 (1 H, s).

【0433】

Reference Example 18

ethyl 4-chloro-2-(trifluoromethyl) pyrimidine-5-carboxylate (5.1 g) with in tetrahydrofuran solution (20 ml) of triethylamine (5.6 ml) 15 min it agitated with room temperature ethyl N-methyl-β-alaninate including tetrahydrofuran solution (3 ml) of (2.6 g).

It concentrated, diluted with water, thrice extracted with the

た。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、0.88 g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(60ml)を加えて 5 0 分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して 8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.1g)を結晶として得た。

mp. 94-96 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 2.82(2H, t, J=6.9 Hz), 3.32(3H, s), 3.72(2H, t, J=6.9 Hz), 8.81(1H, s).

[0434]

参考例 19

エチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシレート(5.1g)とトリエチルアミン(5.6ml)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)にエチル N-イソプロピル-β-アラニネート(3.2g)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を加え、室温で 20 分撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、0.88 g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 3 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し

ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 0.88g) with in addition to mixture of ethanol (50 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

It extracted with ethylacetate , washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 N hydrochloric acid solution (60 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether and 8-methyl-2-(trifluoromethyl)-7 and 8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5 (6 H)-on it acquired (3.1 g) as the crystal .

mp. 94-96deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz); δ 2.82 (2 H, t, J=6.9Hz), 3.32 (3 H, s), 3.72 (2 H, t, J=6.9Hz), 8.81 (1 H, s).

[0434]

Reference Example 19

ethyl 4- chloro -2- (trifluoromethyl) pyrimidine -5-carboxylate (5.1 g) with in tetrahydrofuran solution (20 ml) of triethylamine (5.6 ml) 20 minutes it agitated with room temperature ethyl N- isopropyl -β- alaninate including tetrahydrofuran solution (5 ml) of (3.2 g).

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml).

3 hours heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 0.88g) with in addition to mixture of ethanol (50 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

It extracted with ethylacetate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with

た。

濃縮し、残渣に6N塩酸水溶液(60ml)を加えて50分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して8-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.8g)を結晶として得た。

mp. 85-87 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.28(6H, d, J=6.0Hz), 2.74(2H, t, J=8.0Hz), 3.61(2H, t, J=8.0Hz), 5.22-5.35(1H, m), 8.83(1H, s).

【0435】

参考例 20

水素化ナトリウム(油性、60%、14.7g)をヘキサンで洗い、0 deg C でエタノール(300ml)を加えた。

0 deg C で 1,1-ジメチルグアニジン硫酸塩(25g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(37ml)を順に加えた。

エタノール(200ml)を追加した。

室温で1時間攪拌し、90分加熱還流した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取した。

固体を水に懸濁させ、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルを加えて不溶物を濾取してエチル 2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(27.6g)を無色結晶として得た。

一方ろ液は分液し、水層を食塩で飽和としてさらに酢酸エチルで5回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをアセトンで洗い、濾取してさらにエチル 2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(6.7g)を無色結晶として得た。

mp. 170-171 deg C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 3.26(6H, s), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 8.66(1H, s).

magnesium sulfate .

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (60 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether jp11 and 8 -isopropyl -2- (trifluoromethyl) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (3.8 g) as the crystal .

mp.85-87deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 1.28 (6 H, d, J=6.0Hz), 2.74 (2 H, t, J=8.0Hz), 3.61 (2 H, t, J=8.0Hz), 5.22 - 5.35 (1 H, m), 8.83 (1 H, s).

[0435]

Reference Example 20

sodium hydride (oily , 60%, 14.7g) was washed with hexane , ethanol (300 ml) was added with 0 deg C.

1 and 1 -dimethyl guanidine sulfate (25 g) with [etokishimechirenmaron] acid diethyl (37 ml) was added to order with 0 deg C.

ethanol (200 ml) was added.

1 hour it agitated with room temperature , 90 minute heating and refluxing did.

It concentrated, washed residue with ether , filtered.

Suspension doing solid in water, it made pH 4 including acetic acid .

Filtering insoluble matter including ethylacetate , ethyl 2-(dimethylamino) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylate itacquired (27.6 g) as colorless crystal .

On one hand separating it does filtrate , water layer with salt furthermore 5 time extractions it is with ethylacetate as saturated .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with acetone , filtered andfurthermore ethyl 2- (dimethylamino) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylate it acquired (6.7 g) as colorless crystal .

mp.170-171deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.38 (3 H, t, J=7.2Hz), 3.26 (6 H, s), 4.36 (2 H, q, J=7.2Hz),

【0436】

参考例 21

エチル 2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(5.3g)とトリエチルアミン(8.7 ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(40ml)に p-トルエンスルホニルクロリド(5.0g)を加え、室温で 2 時間 40 分撹拌した。

エチル N-メチル-β-アラニネート(58%,5.9g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)を加え、室温で 13 時間撹拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで 6 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1 g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて 30 分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮して残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して 2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.6g)を結晶として得た。

mp. 54-55 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 2.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.15(3H,s), 3.23(6H,s), 3.51(2H,t,J=7.2Hz), 8.61(1H,s).

【0437】

参考例 22

ナトリウムエトキシド(20%、エタノール溶液、73 g)のエタノール(400ml)溶液に、0 deg C で S-メチルイソチオ尿素硫酸塩(20g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(29ml)を順に加えた。

8.66 (1 H, s).

【0436】

Reference Example 21

ethyl 2- (dimethylamino) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylate (5.3 g) with in N, N- dimethylformamide solution (40 ml) of triethylamine (8.7 ml)equivalent of 2 hours 40 it agitated with room temperature including p-toluene sulfonyl chloride (5.0 g).

ethyl N- methyl -;be -alaninate including N, N- dimethylformamide solution (10 ml) of (58% and 5.9 g), 13 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with water, 6 times extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 1.1g) with in addition to mixture of ethanol (50 ml).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , washed organic layer together with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 30 min heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (80 ml).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

Attaching on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (Only ethylacetate), concentrating and recrystallization doing residue from diisopropyl ether jp112 - (dimethylamino) - 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired(2.6 g) as crystal .

mp.54-55deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);δ 2.64 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.15 (3 H, s), 3.23 (6 H, s), 3.51 (2 H, t, J=7.2Hz), 8.61 (1 H, s).

【0437】

Reference Example 22

In ethanol (400 ml) solution of sodium ethoxide (20%, ethanol solution , 73g), S-methylisothiurea sulfate (20 g) with [etokishimechirenmaron] acid diethyl (29 ml) was added to order with 0 deg C.

室温で1時間攪拌し、1時間加熱還流した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取した。

この結晶を水に懸濁させ、酢酸を加えて pH4 に調整した。

酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、エチル 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(14.0g)を無色結晶として得た。

mp. 148-149 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.42(3H,t,J=7.2Hz), 2.60(3H,s), 4.44(2H,q,J=7.2Hz), 8.76(1H,s).

[0438]

参考例 23

エチル 4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(25.0g)とトリエチルアミン(22ml)のテトラヒドロフラン溶液(400ml)に0 deg Cでエチル N-(2,4-ジメトキシベンジル)-β-アラニネート(87%,33g)を滴下し、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣をエタノール(400ml)に溶解し、0 deg Cでナトリウムエトキシド(20%、エタノール溶液、40g)を滴下した。

1時間加熱還流した。

濃縮し、水を加えて酢酸で pH4 に調整した。

析出した結晶を濾取し、水で洗ってエチル 8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート(40.3g)を黄色結晶として得た。

mp. 145-146 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 1.22(1.2H,t,J=6.9Hz), 1.28(1.8H,t,J=6.9Hz), 2.47(1.8H,s), 2.55(1.2H,s), 3.50(0.4H,dd,J=5.4Hz,8.4Hz), 3.66(0.4H,dd,J=5.4Hz,13.8Hz), 3.80(3.6H,s), 3.82(2.4H,s), 3.91(0.4H,dd,J=8.4Hz,13.8Hz), 4.09-4.25(2H,m), 4.32(1.2H,s), 4.75(1.2H,s), 4.81(0.4H,d,J=14.7Hz), 4.98(0.4H,d,J=14.7Hz), 6.42-6.47

1 hour it agitated with room temperature , 1 hour heating and refluxing did.

It concentrated, washed residue with ether , filtered.

Suspension doing this crystal in water, you adjusted pH 4 including acetic acid .

separating it did including ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , furthermore the twice extracted with ethylacetate .

Gathering organic layer , it dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ether , it acquired the ethyl 4- hydroxy -2- (methylthio) pyrimidine -5-carboxylate (14.0 g) as colorless crystal .

mp.148-149deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.42 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.60 (3 H, s), 4.44 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.76 (1 H, s).

[0438]

Reference Example 23

ethyl 4- chloro -2- (methylthio) pyrimidine -5-carboxylate (25.0 g) with in tetrahydrofuran solution (400 ml) of triethylamine (22 ml) ethyl N- (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - the;be -alaninate it dripped (87% and 33 g) with 0 deg C, 12 hours agitatedwith room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in ethanol (400 ml) , dripped sodium ethoxide (20%, ethanol solution , 40g) with 0 deg C.

1 hour heating and refluxing it did.

It concentrated, it adjusted pH 4 with acetic acid including thewater.

It filtered crystal which it precipitated, washed with water and ethyl 8- (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - 2 - (methylthio) - 5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -6-carboxylate (40.3 g) as the yellow crystal .

mp.145-146deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 1.22 (1.2 H, t, J=6.9Hz), 1.28 (1.8 H, t, J=6.9Hz), 2.47 (1.8 H, s), 2.55 (1.2 H, s), 3.50 (0.4 H, dd, J=5.4Hz , 8.4Hz), 3.66 (0.4 H, dd, J=5.4Hz , 13.8Hz), 3.80 (3.6 H, s), 3.82 (2.4 H, s), 3.91 (0.4 H, dd, J=8.4Hz , 13.8Hz), 4.09 - 4.25 (2 H, m), 4.32 (1.2 H, s), 4.75 (1.2 H, s), 4.81 (0.4 H, d, J=14.7Hz), 4.98 (0.4 H, d, J=14.7Hz), 6.42 - 6.47 (2 H, m),

(2H,m), 7.14-7.19(1H,m), 8.21(0.6H,s), 8.61(0.4H,s).

【0439】

参考例 24

エチル 8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート(40.3g)のジメチルスルホキシド溶液(400ml)に水(7ml)と食塩(57.0g)を加え、アルゴン雰囲気下で 160 deg C で 3 時間攪拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った。

有機層中の固体を濾取し、8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(9.4g)を黄色結晶として得た。

一方ろ液は飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、さらに 8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(21.1g)を黄色結晶として得た。

mp. 151-152 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 2.54(3H,s), 2.62(2 H,t,J=7.5Hz), 3.57(2H,t,J=7.5Hz), 3.81(3H,s), 3.82(3H,s), 4.88(2H,s), 6.44-6.48(2H,m), 7.21 (1H,d,J=7.8Hz), 8.59(1H,s).

【0440】

参考例 25

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.89g)、マレイン酸(2.5g)、炭酸カルシウム(5.3g)、10% Pd/C(0.6g)、パラジウム黒(0.2g)の混合物の水溶液(40ml)を 13 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH11 とし、濾過した。

ろ液を酢酸で中和した。

濃縮し、クロロホルム-メタノール(10:1)溶液に懸濁させて塩基性シリカゲルを通じて濾過した。

ろ液を濃縮し、オキシ塩化リン(20ml)を 0 deg C で加えた。

室温で 90 分攪拌した。

氷に注ぎ、水酸化ナトリウムで中和した。

7.14 - 7.19 (1 H, m), 8.21 (0.6 H, s), 8.61 (0.4 H, s).

[0439]

Reference Example 24

ethyl 8- (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - 2 - (methylthio) - 5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido in dimethyl sulfoxide solution (400 ml) of [2 and 3 -d] pyrimidine -6-carboxylate (40.3 g) under argon atmosphere 3 hours it agitated with 160 deg C water (7 ml) with including salt (57.0 g).

separating it did including water and ethylacetate .

organic layer with water one time was washed with twice , saturated saline .

It filtered solid in organic layer , 8 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - 2 - (methylthio) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (9.4 g) as yellow crystal .

On one hand, you washed filtrate with saturated saline , dried with the magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ether , furthermore 8 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl) - 2 - (methylthio) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (21.1 g) as yellow crystal .

mp.151-152deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz); δ 2.54 (3 H, s), 2.62 (2 H, t, J=7.5Hz), 3.57 (2 H, t, J=7.5Hz), 3.81 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 4.88 (2 H, s), 6.44 - 6.48 (2 H, m), 7.21 (1 H, d, J=7.8Hz), 8.59 (1 H, s).

[0440]

Reference Example 25

7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on (1.89 g), maleic acid (2.5 g), calcium carbonate (5.3 g), 10% Pd /C (0.6 g), aqueous solution (40 ml) of mixture of palladium black (0.2 g) was done 13hour heating and refluxing .

It made pH 11 including sodium hydroxide , filtered.

filtrate was neutralized with acetic acid .

It concentrated, suspension did in chloroform -methanol (10: 1) solution and it filtered via basic silica gel .

filtrate was concentrated, phosphorous oxychloride (20 ml) was added with 0 deg C.

90 minutes it agitated with room temperature .

You poured to ice , neutralized with sodium hydroxide .

酢酸エチルで 5 回抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付して 5-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.12g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 7.70(1H,d,J=5.1Hz), 9.21(1H,d,J=5.1Hz), 9.23(1H,s), 9.86(1H,s).

【0441】

参考例 26

4-クロロベンゼンチオール(7.1g)の 10%水酸化ナトリウム水溶液(100ml)にテトラブチルアンモニウムブロミド(0.79g)を加え、室温で 10 分攪拌した。

0 deg C で 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(5.2ml)のトルエン溶液(10ml)を滴下し、室温で 2 時間 30 分攪拌した。

酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをヘキサンから再結晶して 1-クロロ-4-[(4-ニトロフェニル)チオ]ベンゼン(12.5g)を結晶として得た。

mp. 86-87 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ 7.16-7.21(2H,m), 7.40-7.50(4H,m), 8.06-8.11(2H,m).

【0442】

参考例 27

1-クロロ-4-[(4-ニトロフェニル)チオ]ベンゼン(12.3g)のエタノール溶液(80ml)に酢酸(80ml)を加え、80 deg C で加熱した。

還元鉄を少しずつ加えた。

発泡が始まったら室温に温度を下げ、さらに少しずつ還元鉄を合計 7.8g 加えた。

還元鉄を全て加え、発泡がおさまったら再び 80 deg C で 3 時間加熱した。

不溶物を濾去し、ろ液を濃縮した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、さらに不溶物を濾去した。

ろ液を分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

5 times it extracted with ethylacetate , dried organic layer together with the magnesium sulfate .

Attaching on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (Only ethylacetate) , 5 -chloro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine (0.12 g).

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 7.70 (1 H, d, J=5.1Hz), 9.21 (1 H, d, J=5.1Hz), 9.23 (1 H, s), 9.86 (1 H, s).

[0441]

Reference Example 26

4 -chlorobenzene thiol in 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml) of (7.1 g) 10 min it agitated with room temperature including [tetorabuchiruanmoniummuburomido] (0.79 g).

1 -fluoro -4- nitrobenzene it dripped toluene solution (10 ml) of (5.2 ml) with 0 deg C, equivalent of 2 hours 30 agitated with room temperature .

separating it did including ethylacetate , and water washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from hexane and 1 -chloro -4- it acquired [(4 -nitrophenyl) thio] benzene (12.5 g) as crystal .

mp.86-87deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 300MHz);de 7.16 - 7.21 (2 H, m), 7.40 - 7.50 (4 H, m), 8.06 - 8.11 (2 H, m).

[0442]

Reference Example 27

1 -chloro -4- it heated to ethanol solution (80 ml) of [(4 -nitrophenyl) thio] benzene (12.3 g) with 80 deg C including acetic acid (80 ml).

reduced iron was added little by little.

When foaming started, temperature was lowered to room temperature , furthermore reduced iron total 7.8g was added little by little.

When reduced iron all was added and foaming was settled, again 3 hours it heated with 80 deg C.

insoluble matter was filtered, filtrate was concentrated.

Including saturated sodium bicarbonate * aqueous solution and ethylacetate , furthermore insoluble matter was filtered.

separating it did filtrate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、濃縮した。

残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 4-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(7.77g)を結晶として得た。

mp. 60-61 deg C

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 3.83(2H,brs), 6.64-6.71(2H,m), 6.99-7.06(2H,m), 7.13-7.20(2H,m), 7.26-7.33(2H,m).

【0443】

参考例 28

ベンゼンチオール(9.3ml)、テトラブチルアンモニウムブロミド(1.46g)、10%水酸化ナトリウム水溶液(180ml)の混合物に 0 deg C で 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン(17.4g)のトルエン溶液(50ml)を滴下し、室温で 3 時間撹拌した。

酢酸エチルを加え、分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 4-クロロ-2-ニトロ-1-(フェニルチオ)ベンゼン(24.5g)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ 6.79(1H,d,J=8.8Hz), 7.29(1H,dd,J=2.6Hz,8.8Hz), 7.43-7.62(5H,m), 8.22(1H,d,J=2.6Hz).

【0444】

参考例 29

4-クロロ-2-ニトロ-1-(フェニルチオ)ベンゼン(24.5g)のエタノール溶液(150ml)に酢酸(150ml)を加え、80 deg C で加熱した。

還元鉄を少しずつ加えた。

発泡が始まったら室温に温度を下げ、さらに少しずつ還元鉄を合計 15.4g 加えた。

還元鉄を全て加え、発泡がおさまったら再び 80 deg C に昇温し、4 時間加熱した。

不溶物を濾去し、ろ液を濃縮した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、さらに不溶物を濾去した。

ろ液を分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1), concentrated.

recrystallization doing residue from hexane -ethylacetate , 4 - it acquired [(4 -chlorophenyl) thio] aniline (7.77 g) as crystal .

mp.60-61deg C

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 3.83 (2 H, brs), 6.64 - 6.71 (2 H, m), 6.99 - 7.06 (2 H, m), 7.13 - 7.20 (2 H, m),7.26 - 7.33 (2 H, m).

[0443]

Reference Example 28

benzenethiol (9.3 ml), [tetorabuchiruanmoniumuburomido] (1.46 g), in mixture of 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (180 ml) 1 and 4 -dichloro -2-nitrobenzene itdripped toluene solution (50 ml) of (17.4 g) with 0 deg C, 3 hours agitated with the room temperature .

Including ethylacetate , separating it did.

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

Concentrating, 4 -chloro -2- nitro -1- it acquired (phenylthio) benzene (24.5 g) as oil .

¹H-nmr (CDCl₃, 200MHz);de 6.79 (1 H, d, J=8.8Hz), 7.29 (1 H, dd, J=2.6Hz , 8.8Hz), 7.43 - 7.62 (5 H, m), 8.22 (1 H, d, J=2.6Hz).

[0444]

Reference Example 29

4 -chloro -2- nitro -1- it heated to ethanol solution (150 ml) of (phenylthio) benzene (24.5 g) with 80 deg C including acetic acid (150 ml).

reduced iron was added little by little.

When foaming started, temperature was lowered to room temperature , furthermore reduced iron total 15.4g was added little by little.

When reduced iron all was added and foaming was settled, temperature rise it did again in 80 deg C, 4 hours heated.

insoluble matter was filtered, filtrate was concentrated.

Including saturated sodium bicarbonate * aqueous solution and ethylacetate , furthermore insoluble matter wasfiltered.

separating it did filtrate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .